

ÄNDERUNGEN DER KAMMERWASSERDYNAMIK
DES AUGES DURCH HORMONE, VITAMINE
UND DIURETICA

Experimentelle Untersuchungen mit Hilfe der
Perfusionstechnik

Detlev Russ

1966

Aus der Universitätsklinik für Augenkrankheiten
Frankfurt am Main
Direktor: Prof. Dr. R. Thiele

Änderungen der Kammerwasserdynamik des Auges durch
Hormone, Vitamine und Diuretica

Experimentelle Untersuchungen mit
Hilfe der Perfusionstechnik

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von
Detlev R u s s
aus Bärenklau/ Osthavelland

Frankfurt am Main 1964

Dekan : Professor Dr. W. Rotter

Referent : Professor Dr. W.A. Lieb

Korreferent : Professor Dr. W. Krücke

Tag der mündlichen Prüfung : 8. August 1966



I. Die Kammerwasserdynamik und ihre Bedeutung bei der Glaukompathogenese	1
II. Die Funktion des Trabekulums bei der Steuerung des intraocularen Druckes	3
a) Mikroskopische Anatomie des Trabekulums	4
III. Die Mucopolysaccharide und ihre mögliche Bedeutung im Kammerwinkel	5
a) Chemie und Physik der Mucopolysaccharide	6
b) Stoffwechsel der Mucopolysaccharide	6
c) Die biologische Funktion der Mucopolysaccharide	7
d) Einfluß der Ascorbinsäure auf den Hyaluronsäurestoffwechsel	8
IV. Methodik	9
a) Beschreibung der Versuchsanordnung	9
b) Durchführung eines Perfusionsversuches	10
V. Substanzen bei denen ein Einfluß auf die Kammerwasserdynamik diskutiert wird. (Literarischer Überblick und Versuchsergebnisse)	11
1. Perfusion mit Testes-Hyaluronidase	12
2. Perfusion mit Ringerlösung	13
3. Zusammenhänge zwischen Ascorbinsäure und Hormonhaushalt	14
a) ACTH	14
b) Corticosteroide	14
c) Insulin	15
d) Perfusion mit Ascorbinsäure	15
4. Der Einfluß von ACTH und Nebennierenrinden-Hormonen auf den intraocularen Druck	17
a) Perfusion mit Mineralo- und Glucocorticoiden	20

	Seite
5. Sexualhormone und intraocularer Druck	22
a) Perfusion mit Oestrogenen	23
6. Beziehungen zwischen Steroiden, Diabetes mellitus und Glaukom	25
7. Die Verwendung des Diuretikums Acetazolamid (Diamox) in der Ophthalmologie	27
a) Perfusion mit Acetazolamid (Diamox)	30
VI. Diskussion	32
VII. Zusammenfassung	41
VIII. Schrifttum	44

I. Die Kammerwasserdynamik und ihre Bedeutung bei der Glaukopathogenese.

Das Interesse für die Erforschung der Physiologie und Pathologie der Steuerungsmechanismen des intraocularen Druckes wurde vor allen Dingen von klinischer Seite durch Jahrzehnte wachgehalten, da die Druckanstiege beim Glaukom mit Versagen dieser Mechanismen zu erklären sind. Zur Aufrechterhaltung des Augenbinnendruckes ist die Rigidität der Bulbuskapsel und deren Inhalt von Bedeutung. Da die Rigidität der Bulbuskapsel als weitgehend konstant angesehen werden kann, muß man für Druckschwankungen und Druckregulierungen den in seinem Volumen variablen flüssigen Inhalt ansehen.

Hierzu gehören:

1. Der Glaskörper, der das konstanteste und größte Volumen des flüssigen Inhalts ausmacht,
2. die Blutfüllung der intraocularen Gefäße,
3. das Kammerwasser, das etwa nur 4 % des Inhalts ausmacht.

In der Literatur finden sich zahlreiche Hypothesen, die die intraocularen Druckanstiege des primären Glaukoms mit der Volumenzunahme entweder des Glaskörpers, der intraocularen Blutfüllung oder des Kammerwassers zu erklären versuchen.

a) Glaskörper.

R. Thiel (1952) machte darauf aufmerksam, daß die kolloidosmotische Quellbarkeit des Glaskörpers im Alter infolge Zerfalls der Gelkörperfibrillen zunehme, sodaß der altersveränderte Glaskörper bei jedem Flüssigkeitsangebot - wie z.B. bei der Provokationsprobe des Wassertrinkversuches - mehr Wasser aufnimmt, wodurch es zu einer Volumenzunahme des Glaskörpers kommt. Auffällig ist es nun, daß das Glaucoma chronicum simplex im höheren Alter aufzutreten pflegt. Thiel sieht daher in der vermehrten Quellbarkeit des Glaskörpers im Alter einen

disponierenden Faktor der Glaukomentstehung.

b) Blutfüllung der intraocularen Gefäße.

Teulières und Beauvieux (1930) sahen im Blutvolumen der intraocularen Gefäße den entscheidenden Faktor für die Regulierung der ocularen Tension. Swindle (1937) beschreibt ein Corpus cavernosum in den tiefen Schichten der Sklera, das den Augeninnendruck regulieren soll. Auch R. Thiel (1952) betrachtete die gesamte Uvea als einen Schwellkörper zur Regulierung des Augeninnendruckes, dessen Blutfülle von einem diencephalen Regulationszentrum gesteuert wird.

c) Das Kammerwasser.

Leber (1903) hatte zum ersten Mal klar herausgestellt, daß das Kammerwasser durch einen ständigen Zu- und Abfluß erneuert werde.

Der Augendruck entstehe und werde durch die Sekretion der Glaskörperflüssigkeit und des Kammerwassers aufrechterhalten. Der Abfluß des Kammerwassers findet im Kammerwinkel statt, bei dessen Verlegung es zu einer Stauung des Kammerwassers und damit zur Erhöhung des Augeninnendruckes kommen muß.

Diese heute allgemein anerkannte Hypothese Lebers wurde auch vielfach bestritten.

So vertraten Magitot (1923), Hamburger (1923) und Bonnefon (1923) die Ansicht, daß das Kammerwasser durch Diffusion mit dem Blut der Uveagefäße erneuert werde.

Aufgrund einer Reihe neuerer Arbeiten muß heute eine ständige Kammerwasserzirkulation im Augeninnern, wie es der Anschauung Lebers entsprach, angenommen werden. Entscheidend dürfte hierfür wohl in erster Linie die Entdeckung der Kammerwasserven von Ascher (1942) sein. Dieser beobachtete einen

ständigen Strom von klarer Flüssigkeit in kleinen Venen im Limbus corneae. Die Beobachtungen wurden später von Gartner (1944) und Goldmann (1946) bestätigt. Mit dem Nachweis einer ständigen Zirkulation des Kammerwassers rückte auch dessen Bedeutung als druckregulierender Faktor in den Vordergrund des Interesses.

Man nimmt heute an, daß das Kammerwasser von den Ziliarfortsätzen gebildet wird und nach seiner Bildung dann von der Hinterkammer durch die Pupille in die Vorderkammer gelangt. Von da fließt der Hauptanteil durch das Trabekulum der Kammerbucht in den Schlemm'schen Kanal und von dort durch die Wasservenen in den episkleralen Plexus. Ein geringerer Teil des Kammerwassers soll durch die Irisgefäße abfließen.

II. Die Funktion des Trabekulums bei der Steuerung des intraocularen Druckes.

Dem Kammerwasser wird in den Abflüßwegen ein Widerstand entgegengesetzt, der zur Aufrechterhaltung des intraocularen Druckes notwendig ist. Goldmann (1954) konnte durch gleichzeitige Druckmessung im Augeninneren und Schlemm'schen Kanal feststellen, daß zwei Drittel des Abflüßwiderstandes im Filterwerk des Trabeculum corneosclerale erfolgt. Grant (1958) kam in Perfusionsversuchen, in denen er nach Trabeculotomie eine Abnahme des Abflüßwiderstandes um 75 % feststellte, zu ähnlichen Ergebnissen wie Goldmann. Damit war die hervorragende physiologische Bedeutung des Trabekulums der Kammerbucht für die Steuerung und Aufrechterhaltung des intraocularen Druckes gesichert. So hat auch das Trabekulum eine pathologische Bedeutung erlangt, da durch krankhafte Veränderungen in ihm es zu einer Erhöhung des Abflüßwiderstandes und so zu einer Steigerung des intraocularen Druckes kommt. Tatsächlich werden auch in der Literatur Degenerationerscheinungen innerhalb dieses Filterwerkes vielfach beschrieben.

(Barkan 1936; Bangerter und Goldmann 1941; Teng, Paton und Katzin 1955; Kornzweig, Feldstein und Schneider 1958; Flocks 1959)

a) Mikroskopische Anatomie des Trabekulums.

Das Filterwerk der Kammerbucht besteht im wesentlichen aus einem Plattenwerk, das sich in meridionaler Richtung vom Skleralsporn bis zum Hinterrand der Descemet'schen Membran (Schwalbe'scher Grenzring) erstreckt. Diese Platten bestehen aus einem Geflecht von kräftigen Trabekelfasern, die zwischen sich zahlreiche Lücken aussparen. In diese Lücken hat das Kammerwasser freien Zutritt. Dieses Lückenwerk wird gegen den Schlemm'schen Kanal hin immer feiner und ist in der Literatur unter dem Namen Trabeculum cribriforme bekannt.

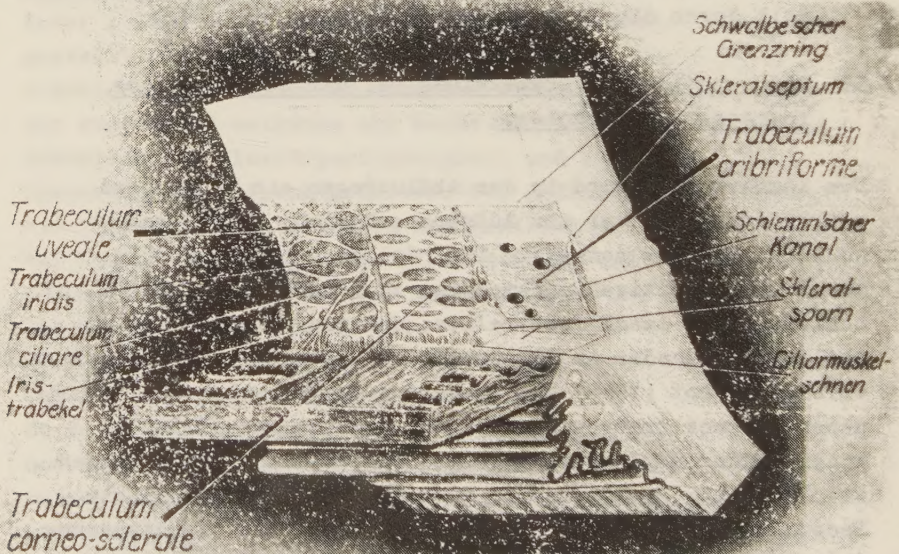


Abb. 1

Schematischer Stufenschnitt der Kammerbucht. (nach Lieb und Stärk)

III. Die Mucopolysaccharide und ihre mögliche Bedeutung im Kammerwinkel.

Mit Hilfe der kolloidalen Eisenfärbung nach Rinehart und Abul Haj und Alcian-blau-Färbung gelang es Zimmermann (1957) große Mengen von sauren Mucopolysacchariden in den intertrabekulären Räumen nachzuweisen. Wurden die Augen vorher mit Hyaluronidase behandelt, so fielen die Färbungen negativ aus. Dies ist damit zu erklären, daß die im Trabekelwerk angereicherten Mucopolysaccharide hyaluronidasensibel sind und so durch das Ferment ausgewaschen werden können.

Auch Vrabec und Berggren (1957) konnten eine Anreicherung von Mucopolysacchariden im Trabekulum nachweisen. Sie beschrieben auf den Trabekelendothelien eine gelatinöse Schicht, die sich als hyaluronidasensibel erwies, was sich im histologischen Präparat an einer schärferen Zeichnung der Konturen des Trabekulums zu erkennen gab. Durch die nachgewiesene fermentspezifische Empfindlichkeit des gelatinösen Überzuges kann man auf seine Hyaluronsäurenatur schließen. Diese histologischen Befunde erfuhren durch die Perfusionsversuche Bárány's (1953, 1954, 1955, 1957) eine Bestätigung.

Mit der Perfusion von Testeshyaluronidase durch Rinder-
augen konnte er eine Herabsetzung des Abflußwiderstandes schon nach kurzer Zeit (10 bis 30 Min.) um mehr als 50 % erzielen. Er führte diesen Wirkungseffekt auf eine Depolymerisation, d.h. Überführung von Gel- in Solzustand, der im Kammerwinkel reichlich vorhandenen Hyaluronsäure, zurück.

Damit dürfte nachgewiesen sein, daß Mucopolysaccharide als Füllstoff des Maschenwerkes des Trabekulums abdichtend wirken und wesentlich an der Aufrechterhaltung des Abflußwiderstandes beteiligt sind. Aufgrund ihrer starken Quellbarkeit, d.h. ihres Wasserbindungsvermögens, besitzen sie für das Trabekulum insofern eine mechanische Funktion, als sie für eine Konstanterhaltung der Form

des Trabekelwerkes sorgen.

Leider hat der Hyaluronidaseeffekt auf die Abflußbarriere nur eine experimentelle Bedeutung, da es bis heute nicht gelungen ist, auch mit den empfindlichsten serologischen und viskosimetrischen Methoden, Hyaluronidase im Kammerwasser nachzuweisen. (G. Mayer und Mitarbeiter; Langley und McCulloch 1958)

a) Chemie und Physik der Mucopolysaccharide.

Bei den Mucopolysacchariden handelt es sich um hochmolekulare Stoffe, die als Hausteine einfache Zucker, Aminozucker und Uronsäure enthalten.

In diesem Zusammenhang soll uns lediglich das saure Mucopolysaccharid Hyaluronsäure interessieren, da es u.a. besonders stark im Auge angereichert ist.

Die Hyaluronsäure ist eine polymere Verbindung, die sich aus Glucuronsäure und Acetylglucosamin im Verhältnis von 1 : 1 zusammensetzt, wobei die Glucuronsäure β -glycosidisch in Stellung 3 des N-Acetylglucosamin gebunden ist.

Von Wichtigkeit ist, daß die Mucopolysaccharide, also auch die Hyaluronsäure, mit Wasser zu einer optisch klaren Lösung fähig sind, was für den Glaskörper des Auges von besonderer Bedeutung ist.

Es wird heute angenommen, daß die Hyaluronsäuremoleküle befähigt sind, unter besonderen biologischen Bedingungen ein Gel in Form eines dreidimensionalen Gerüstwerkes zu bilden. Von der Länge der Moleküle, dem Polymerisationsgrad, der Konzentration der Hyaluronsäure, der Temperatur und dem pH - Wert der Lösungen sind ihre wichtigsten biophysikalischen Eigenschaften, d.h. Viscosität, Elastizität und Wasserbindungsvermögen, abhängig.

Stoffwechsel der Mucopolysaccharide.

Es wird heute allgemein angenommen, daß die Synthese der Mucopolysaccharide, also auch der Hyaluronsäure, durch die Fibrocyten erfolgt. (Ludwig und Boas 1950, Klemperer 1950, Flaschenträger und Lehnartz 1956 u.a.)

Der Abbau der Hyaluronsäure im Gewebe ist in allen Einzelheiten noch nicht vollständig geklärt, bekannt ist aber,

daß neben einer fermentativen Spaltung durch Gewebs-hyaluronidase auch eine oxydoreduktive Spaltung erfolgen kann (Gibian 1959). Die Steuerung des Hyaluronsäure-stoffwechsels dürfte wohl im wesentlichen hormonell und fermentativ erfolgen. Daneben spielen aber lokale Änderungen der Wasserstoffionen- und Salzkonzentration eine nicht unbedeutende Rolle. Durch diese Faktoren wird sowohl die Produktion der Hyaluronsäure als auch der extrazelluläre Abbau gesteuert.

Gibian (1959) weist noch auf eine sekundäre Beeinflussung der intrazellulären Biosynthese hin. Über das Gefäßsystem soll es zu einer lokalen Steuerung des Angebotes von Glucose, Glucosamin und Glucuronsäure kommen.

c) Die biologische Funktion der Mucopolysaccharide.

Dem Mucopolysaccharid Hyaluronsäure kommt aufgrund seiner chemischen und physikalischen Eigenheiten eine hervorragende Bedeutung bei der Steuerung der Perfusions- und Permeabilitätsverhältnisse der Gewebe zu:

1. Das gesamte extrazelluläre und extravasale Wasser wird durch die Hyaluronsäure aufgrund ihres Hydratationsvermögens an die mesenchymale Grundsubstanz gebunden (Roller 1939).
2. Vom Viscositätsgrad der Hyaluronsäure hängen wiederum die Permeabilität und die Diffusibilität der Gewebe ab, was für die Steuerung des Stofftransportes zwischen Gefäßsystem und Zelle von Bedeutung ist.
3. Die Hyaluronsäure kann Stütz- und Haltefunktionen ausüben, z.B. im Glaskörper, bei der Ver kittung von Bindegewebsfasern und Verfestigung der Kapillaren.
4. Bei Stoffwechselvorgängen kommt der Hyaluronsäure als Ionenaustauscher eine Bedeutung zu, so wird auf diese Weise das Calcium bei der Ossifikation lokal angelagert. (Sylvén 1948, Bélanger 1955, Kent et al. 1956)
5. Hyaluronsäure ist in der Synovialflüssigkeit reichlich enthalten und hat hier die Aufgabe als Gleitmittel zu wirken.

d) Einfluß der Ascorbinsäure auf den Hyaluronsäurestoffwechsel.

So ist also für die "Durchflutung" des Gewebes (Diffusibilität) die Art, Menge und Qualität der in ihm befindlichen Mucopolysaccharide von entscheidender Bedeutung. Alle Faktoren, die die Diffusibilität der Grundsubstanz erhöhen, werden als "spreading factor" bezeichnet. Ein solcher spreading-Effekt wird dem Enzym Hyaluronidase und der Ascorbinsäure zugesprochen. Als Substrat ihrer Wirkung werden die in der Grundsubstanz reichlich vorhandenen Mucopolysaccharide (Hyaluronsäure) angenommen, auf die sie im Sinne einer Depolymerisierung einwirken. Umgekehrt soll bei Vitamin-C-Mangel der Hyaluronsäuregehalt - und hier besonders im regenerierenden Gewebe - erhöht sein. (Bunting und White 1950, Tinacci 1952, Robertson und Hinds 1956) Es liegt deshalb nahe, dem hohen Vitamin-C-Gehalt des Kammerwassers und des Glaskörpers (Balazs, Laurent, de Roche und Bunney 1959) eine besondere Bedeutung beizumessen, da ja auch im Kammerwasser und im Glaskörper die Hyaluronsäure reichlich nachzuweisen ist. Für weitere enge Verbindungen zwischen dem Ascorbinsäure- und Mucopolysaccharidstoffwechsel sprechen die Beobachtungen, daß beim Aufbau eines Hyaluronsäuremoleküls als Vorstufe der Glucuronsäure das ganze Glucosemolekül aus dem Zuckerstoffwechsel übernommen und eingebaut wird (Dorfmann 1955), und daß zur Glucuronsäuresynthese wiederum Vitamin C nötig ist. (Meyer 1960) Im gleichen Sinne stellte Christiansson (1957, 1958) unter Ascorbinsäuremangel eine nicht ausreichende Polymerisierung der Hyaluronsäuremoleküle und eine dadurch bedingte Reduzierung des Hyaluronsäuregehalts fest. Um einen möglichen Einfluß von Vitamin C und anderer Testsubstanzen auf den Abflußwiderstand im Kammerwinkel zu untersuchen, führten wir Perfusionsversuche an enucleierten Rinderaugen mit diesen Substanzen durch.

IV. Methodik.

Die Augen wurden ca. 5 Minuten nach Tötung des Tieres enucleiert und sofort in Kühlbehälter mit Eisstückchen gelegt. Durch Kontrollversuche konnten wir feststellen, daß Augen, die länger als 6 Stunden unter den oben angeführten Bedingungen aufbewahrt wurden, für die Durchführung der Perfusionsversuche unbrauchbar wurden, da es offenbar schon nach dieser Zeit zu autolytischen Prozessen kommt.

a) Beschreibung der Versuchsanordnung.

Zur Erzeugung eines konstanten Druckes wurde eine elektrisch betriebene Kapselpumpe verwendet. An diese wurde zunächst ein luftdicht abgeschlossener Glasbehälter von 8 Liter Inhalt als Windkessel angeschlossen, der die Aufgabe hatte, die leichten Druckschwankungen auszugleichen. Der Windkessel wurde mit einem Wassermanometer verbunden, an dem der Druck eingestellt und kontrolliert werden konnte. Durch ein zwischengeschaltetes T-Stück gelang es, das Manometer mit zwei 0,02 ml graduierten Büretten zu verbinden, die durch zwei Injektionsnadeln (Größe 14) mit der Vorderkammer des Auges in Verbindung standen. Die erste Bürette enthielt eine Kontrollflüssigkeit (Ringerlösung); in der zweiten befand sich die zu testende Lösung. Beide Büretten wurden mit Hilfe einer Wasserwaage genau waagrecht angeordnet und lagen im gleichen Niveau mit der Vorderkammer des Versuchsauges, das sich in einer Glasschale befand.

Unsere Perfusionseinrichtung erfüllte so folgende technische Bedingungen:

1. Die Perfusionslösung konnte unter einem konstanten und jederzeit kontrollier- und einstellbaren Druck während der gesamten Versuchsdauer in die Vorderkammer einströmen.
2. Die Menge der perfundierenden Lösung war auch in kurzen Zeitabständen genau abzulesen.
3. Es bestand die Möglichkeit, die spezifische Wirksamkeit einer Testlösung auf den Abflußwiderstand, noch innerhalb eines Versuches, gegenüber einer Kontrolllösung abzugrenzen.

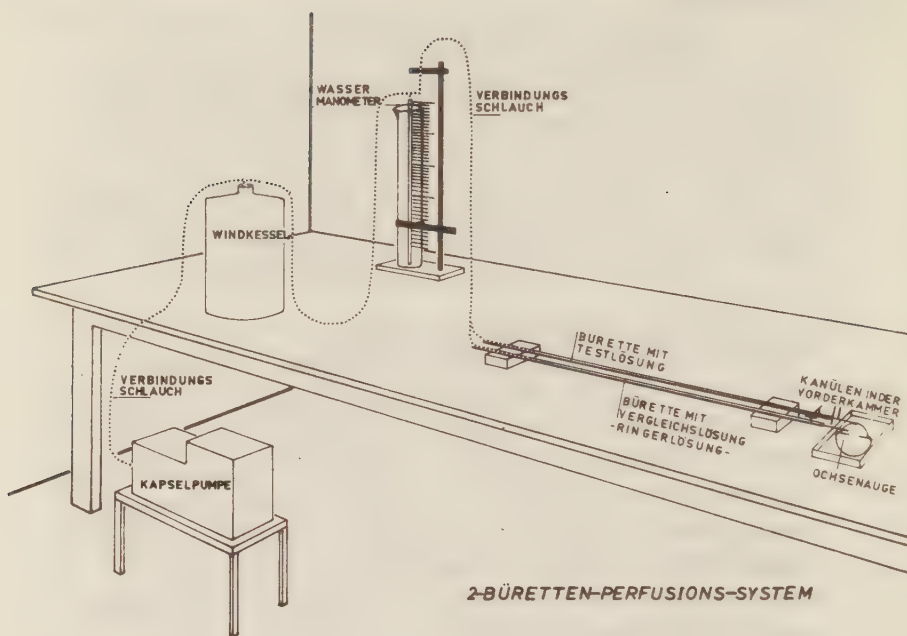


Abb. 2
Versuchsanordnung.

b) Durchführung eines Perfusionsversuches.

Die Augen wurden 15 Minuten vor Versuchsbeginn aus dem Kühlbehälter genommen, um Fehlerquellen durch Unterkühlung des Auges auszuschalten. Alle Augen wurden jeweils unter einem konstanten Druck perfundiert. Bei allen Versuchen ließen wir unsere Kontrolllösung so lange perfundieren, bis sich eine konstante Durchflußgeschwindigkeit eingestellt hatte.

Es zeigte sich nämlich, daß in den ersten Minuten zunächst größere Mengen von Flüssigkeit einfließen, was sich dadurch erklärte, daß das Auge durch Kammerwasserverlust hypoton war. Es mußten zunächst die Augenkammern aufgefüllt werden, bis der Augeninnendruck dem eingestellten Perfusionsdruck von 23 cm Wassersäule, was dem Druck einer 16,9 mm hohen Quecksilbersäule gleichkommt, entsprach. Erst dann war die

Einflußmenge gleich der Ausflußmenge, was sich an einer konstanten Durchflußgeschwindigkeit zu erkennen gab. Diese war meist nach 20 bis 25 Minuten erreicht. Dann erst wurde mit der Perfusion der Testlösung begonnen, indem auf die zweite Bürette umgestellt wurde. Damit war eine stufenlose Perfusion garantiert, was für die Beurteilung eines möglichen Einflusses der Testlösung auf den Abflußwiderstand Voraussetzung ist. So kann eine Änderung der Durchflußgeschwindigkeit leicht und zuverlässig festgestellt werden.

Bei allen Versuchen ließen wir die Testlösung 60 Minuten perfundieren und lasen die eingeströmte Menge regelmäßig nach 5 Minuten an der Bürette ab. Anschließend schalteten wir wieder auf die Bürette mit der Kontrollflüssigkeit zurück, um zu sehen, ob unsere Testlösung eine bleibende Änderung des Abflußwiderstandes hervorgerufen hat.

Insgesamt führten wir 110 Perfusionsversuche in der beschriebenen Weise durch.

V. Substanzen bei denen ein Einfluß auf die Kammerwasserdynamik diskutiert wird. (Literarischer Überblick und Versuchsergebnisse)

Perfusionsversuche wurden bisher von Bárány und Mitarbeitern, Grant u.a. durchgeführt. Übereinstimmend konnten diese Autoren durch Perfusion von Hyaluronidase eine signifikante Erhöhung der Abflußleichtigkeit des Kammerwassers erzielen. Der Angriffspunkt der Hyaluronidase soll die im Trabekulum angereicherte Hyaluronsäure sein. Das spezifische Enzym Hyaluronidase soll einen Abbau bzw. Depolymerisation des Mucopolysaccharids Hyaluronsäure und damit eine Reduzierung des Kammerwasserabflußwiderstandes im Trabekulum bewirken. Die Hyaluronidase scheidet als druckregulierender Faktor aus, da sie physiologischerweise im Kammerwasser nicht vorkommt. Trotzdem führten wir einen Modellversuch mit Hyaluronidase durch, um den Nachweis der Zuverlässigkeit unserer Perfusionseinrichtung zu erbringen.

1. Perfusionsversuch mit Testes-Hyaluronidase.

Es wurde eine Ampulle K i n e t i n (150 I.E.) der Firma Schering AG, Berlin, in 15 ml physiologischer Kochsalzlösung gelöst und in die zweite Burette eingeführt. Der ersten Burette wurde zur Kontrolle Ringerlösung eingefüllt.

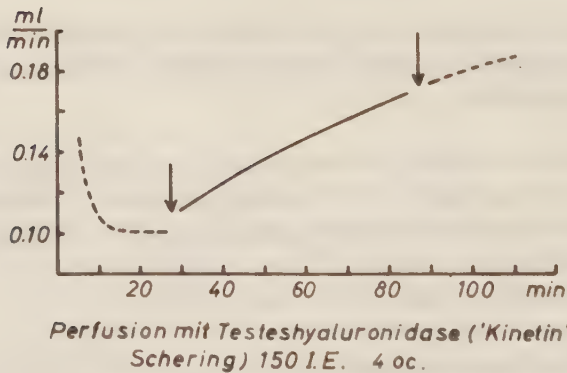
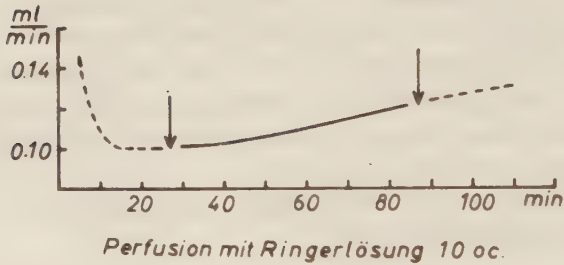


Abb. 3

Die untere Kurve zeigt, daß zunächst eine größere

Menge von Flüssigkeit (Ringerlösung) in das Auge einläuft bis der intraoculare Druck dem eingestellten Perfusionsdruck (23 cm Wasser $\hat{=}$ 16,9 mm Hg) entsprach. Nach 25 Minuten stellte sich ein konstantes Minutenvolumen ein. Jetzt wurde auf die Testlösung Hyaluronidase umgestellt. (siehe Pfeil) Die Kurve zeigt nun einen fast linearen Anstieg des Minutenvolumens, das sich nach Ablauf einer Stunde fast verdoppelt hatte. Danach wurde wieder auf Ringerlösung umgeschaltet (siehe Pfeil), wobei das erhöhte Minutenvolumen erhalten blieb.

Zeichenerklärung:

gestrichelte Linie = Ringerlösung

ausgezogene Linie = Durchflußgeschwindigkeit
(Minutenvolumen) in ml/min.

Abszisse = Zeit in Minuten

oc. = oculi

Wir führten vier Perfusionsversuche mit Hyaluronidase durch. Der Perfusionsdruck wurde auf 23 cm Wassersäule ($\hat{=}$ 16,9 mm Hg) eingestellt, was etwa einem physiologischen Augeninnendruck entspricht. Übereinstimmend fanden wir in allen vier Versuchen einen stetigen, nahezu linearen Anstieg der Durchflußgeschwindigkeit bzw. des Minutenvolumens, so daß nach 60 Minuten eine 80 - 100 %ige Erhöhung desselben zu verzeichnen war. Damit entsprechen unsere Versuchsergebnisse denen von Bárány, der nach 30 Minuten eine Abnahme des Abflußwiderstandes von 40 bis 50 % erzielen konnte.

2. Perfusion mit Ringerlösung.

Um sicher zu gehen, daß es sich hierbei nicht um einen unspezifischen, durch die lange Perfusionsdauer hervorgerufenen Effekt handelt, haben wir immer wieder Kontrollversuche mit Ringerlösung durchgeführt. Hierbei wurde in gleicher Weise wie beim geschilderten Hyaluronidaseversuch vorgegangen. In beide Büretten wurde Ringerlösung gefüllt. Es zeigte sich eine Zunahme des

Minutenvolumens um 20 - 25 %. (Abb. 3 obere Kurve)

Diese geringe Verminderung des Abflußwiderstandes führen wir auf einen unspezifischen Auswascheffekt und auf autolytische Prozesse während der langen Perfusionsdauer zurück.

3. Zusammenhänge zwischen Ascorbinsäure und Hormonhaushalt.

a) ACTH

Sayers, Sayers, Fry, White und Long (1944), Masson, Schaffenburg und Corcoran (1950) u.a. beobachteten nach ACTH-Gaben eine Senkung der Ascorbinsäurekonzentration in der Nebennierenrinde und eine Steigerung im Plasma. Die Abhängigkeit dieser Reaktion ist derartig spezifisch und verlässlich, daß sie in der Pharmakologie zur Konzentrationsbestimmung von adrenocorticotropen Hormon (ACTH) verwendet wird. (Sayers, Woodbury 1948 u.a.)

E. Bárány, B. Becker und E. Linnér (1952) beobachteten an hypophysektomierten Ratten einen Konzentrationsanstieg der Ascorbinsäure im Plasma um 13 % nach etwa 3 Stunden und im Kammerwasser um 15 % nach etwa 2 Stunden der Injektion von 2 mg ACTH.

b) Corticosteroide

Keinen bemerkenswerten Einfluß von Corticosteroiden auf die Ascorbinsäurekonzentration im Plasma und Kammerwasser konnte G. Lepri (1952) feststellen. Hingegen konnte von N. Keller (1952) ein Einfluß der Ascorbinsäure auf das Hypophysen-Nebennierenrinden-System am Menschen beobachtet werden. Er stellte nach Gaben von Vitamin C einen Anstieg der 17-Ketosteroidausscheidung im Urin fest, die auf eine vermehrte Bildung von Steroiden in der Nebennierenrinde zurückgeführt werden kann. Der Verfasser ist der Ansicht, daß das Vitamin C für den Rindensteroidaufbau als Redoxsystem oder sogar als Baustein unentbehrlich ist.

Diese Anschauung wird durch die Untersuchungen von

A. Bacchus und M.H. Heiffer (1953) bestätigt, die nach längerer ascorbinsäurefreier Ernährung von Kaninchen eine verminderte Ausscheidung von 17-Ketosteroiden und Cortison beobachteten. Histologisch zeigten die Nebennierenrinden degenerative Veränderungen im Sinne von Lipoidspeicherungen und hämorrhagischen Zonen.

c) Insulin

Von mehreren Autoren wurde die Beobachtung gemacht, daß die Ascorbinsäure die Gluconeogenese beeinflußt.

R. Pfleger und F. Scholl (1937) stellten beim Vitamin C gesättigten Organismus eine erhöhte Insulinansprechbarkeit fest. Sie erklärten dieses durch eine erhöhte Glycogenassimilation in der Leber oder durch eine Steigerung des Gewebsstoffwechsels entweder direkt, oder durch eine Aktivierung des Insulins. H.C. Murray und A.F. Morgan (1946) fanden bei tierexperimentellen Untersuchungen an Kaninchen bei Vitamin-C-Mangel einen signifikant höheren Blutzucker und einen signifikant niedrigeren Leber- und Körperglycogengehalt. In tierexperimentellen Untersuchungen fanden H. Bacchus und M.H. Heiffer (1953), daß das Vitamin C die Insulintoleranz, sowie die gluconeogenetische Wirkung der Rindenhormone erhöht.

d) Perfusion mit Ascorbinsäure.

Es ist eine auffallende und bemerkenswerte Tatsache, daß in verschiedenen Tier- (Rind, Meerschweinchen, Kaninchen u.a.) und Menschenaugen die Konzentration der Ascorbinsäure um das 10 bis 20fache, beim Kaninchen sogar um das 100fache, höher ist als im Plasma. Aus dieser auffällig hohen Konzentration darf auf besondere Aufgaben und Wirkungsmechanismen der Ascorbinsäure im Auge geschlossen werden, dies veranlaßte uns zur Perfusion dieses Vitamins.

Zur Perfusion verwendeten wir Originalampullen "R e d o x o n" (2 ml zu 100 mg) der Firma Hoffmann - La Roche AG, Grenzach, die wir durch Mischung mit Ringerlösung auf die gewünschte Konzentration brachten. Wir perfundierten mit 0,1, 0,2 und 0,4 %igen Ascorbinsäurelösungen, die so etwa 5 bis 20 mal höher konzentriert waren als sie physiologischerweise im Kammerwasser vorkommen. Außerdem waren unsere Perfusionslösungen isoton gegenüber dem Gewebe und auch die pH-Werte lagen im physiologischen Bereich (6,0 - 6,8).

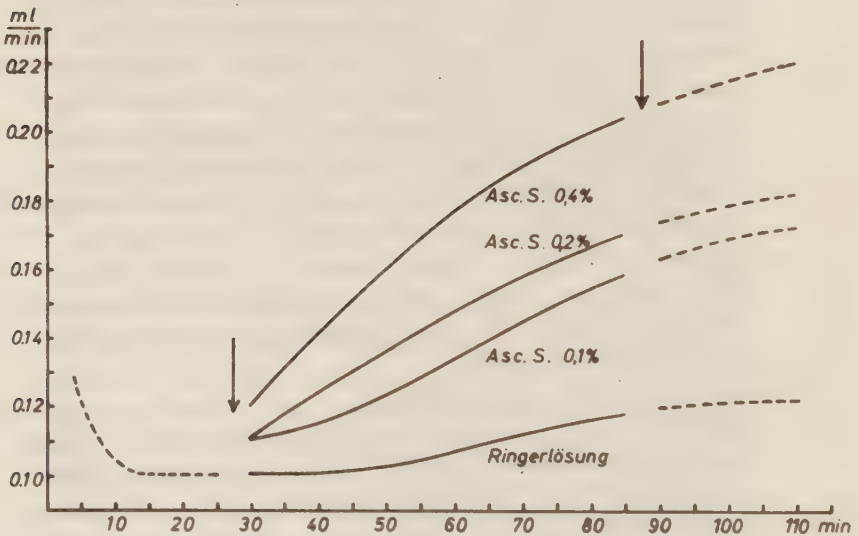


Abb. 4

Mittelwertskurven gewonnen aus je 5 Augen bei Perfusion mit Ascorbinsäurelösungen verschiedener Konzentration.

Wie aus den Kurvenverläufen ersichtlich ist, trat eine deutliche Abhängigkeit der Durchflußgeschwindigkeit von der Konzentration auf. Es konnte so eine Erhöhung der Durchflußrate von etwa 60 bis 120 % beobachtet werden. Diese Ergebnisse lassen auf einen möglichen Einfluß der Ascorbinsäure auf den Kammerwinkel schließen.

4. Der Einfluß von ACTH und Nebennierenrinden-Hormonen auf den intraocularen Druck.

Zu den wichtigsten und interessantesten Beobachtungen der neueren Glaukomforschung gehören die Mitteilungen verschiedener Autoren, daß durch ACTH und Cortison und seinen Abkömmlingen - also auch normalerweise im Körper vorkommenden Substanzen - eine Erhöhung des Augendruckes bewirkt werden kann.

Die erste Beobachtung dieser Art stammt von Mc Lean (1950), der bei der lang dauernden Behandlung Uveitiskrankter mit ACTH eine Augendrucksteigerung beobachten konnte.

In den folgenden Jahren wurden von zahlreichen Autoren Drucksteigerungen nach lokaler und allgemeiner Applikation von Corticoiden beobachtet. So beschrieb J. Stern (1953) bei einer 59jährigen Patientin, bei der es nach einer Penicillininjektion zu einer heftigen allergischen Reaktion kam, nach oraler Gabe einer Gesamtdosis von 350 mg Cortison, am 6. Tag einen akuten Glaukomanfall des linken Auges, der medikamentös gut zu beeinflussen war. J. Francois (1954), J. Laval und R. Collier (1955), S. Fialho (1963) u.a. konnten ebenfalls als Nebenwirkung bei der Uveitisbehandlung mit Cortisonpräparaten einen Anstieg des Augeninnendruckes feststellen.

J. Laval und R. Collier (1955) versuchen ihre festgestellte Drucksteigerung folgendermaßen zu erklären: Durch systematische Steroidtherapie wird das Elektrolytgleichgewicht des Kammerwassers verändert, d.h. es kommt zu einer Salz- und Wasserretention. Die Verfasser sind der Ansicht, daß die augendrucksteigernde Wirkung

des ACTH größer ist als die des Cortisons, was mit einer deutlicheren Wirksamkeit des ACTH zur Salzretention erklärt werden kann. Außerdem fördert ACTH und Cortison die Sekretionsfähigkeit des Ziliarkörpers. Hinzu kommt bei Uveitisfällen die mechanische Verlegung des Kammerwinkels durch die Entzündungsprodukte und Synechien.

E. Linnér (1959) vertrat aufgrund tonographischer Untersuchungen die Ansicht, daß die Augendrucksteigerung nach Corticoidapplikation auf eine Erhöhung des Kammerwasserminutenvolumens und nicht etwa auf eine Zunahme des Abflußwiderstandes zurückzuführen sei.

H. Bernstein und B. Schwartz (1962) stellten tonometrische und tonographische Untersuchungen an einer Gruppe Patienten, die wegen eines Allgemeinleidens (rheumatische Erkrankung, Asthmatiker usw.) längere Zeit mit Steroiden behandelt wurden und an einer Gruppe gesunder, unbehandelter Patienten gleicher Altersverteilung an. Dabei stellten die Verfasser fest, daß der mittlere Augendruck der mit Steroiden behandelten Patienten höher war als ~~bei~~ ^{bei} Normalen, die Abflußleistung und die Rigidität dagegen niedriger. Sie führen dies auf einen Effekt der Corticosteroide auf die Mucopolysaccharide des Kammerwinkels und der Sklera zurück.

H. Goldmann (1962) beobachtete an 5 Patienten, bei denen mehrmals täglich über eine Dauer von mehreren Monaten lokal Cortison appliziert wurde, die Entstehung eines Glaukoms.

Ophthalmoskopisch war bei diesen Patienten auch bei fortschreitendem Gesichtsfeldverfall niemals eine glaukomatöse Exkavation der Sehnervenscheibe, sondern immer nur eine einfache Papillenatrophie zu erkennen. Der Gesichtsfeldausfall zeigte niemals den für das Glaucoma chronicum simplex charakteristischen Typ, sondern eine unregelmäßige Einengung der Außengrenze, wie sie nach einem akuten Glaukomanfall oft beobachtet

wurde. Die Augendruckwerte erreichten bis zu 50 mm Hg, auffällig war weiterhin, daß die Augen reizfrei blieben und gonioskopisch keine Veränderungen am Kammerwinkel festzustellen waren. Nach Absetzen des Cortisons sank der Augeninnendruck entweder spontan oder nach Anwendung von Miotica auf normale Werte zurück.

Becker und Mills (1963) fanden nach lokaler Anwendung von Glucocorticoiden bei Glaukom- und glaukomverdächtigen Patienten einen signifikanten Druckanstieg. Hingegen kam es bei einer Gruppe Freiwilliger nur in 30 % der Fälle - vorzugsweise bei Personen über 40 Jahren - zu einem Anstieg des intraocularen Druckes. Zu ähnlichen Ergebnissen kam Armaly (1963, 1964), der in einer Gruppe von Glaukompatienten wesentlich höhere Druckanstiege fand als in einer Vergleichsgruppe nichtglaukomatöser Patienten nach lokaler Applikation von Dexamethasontropfen. Die Druckanstiege waren bei älteren Personen deutlicher. Außerdem fand der Verfasser folgende Gesichtsfeldveränderungen:

Einengung der Außengrenzen, Vergrößerung des blinden Fleckens, Seidel- und Bogen-Skotome.

Die Gesichtsfeldveränderungen waren unabhängig von der Dauer der Dexamethasonapplikation; entscheidend für das Ausmaß der Veränderungen war stets die Größe des Druckanstiegs und nicht die absolute Höhe der Augendruckwerte, z.B. traten schon Gesichtsausfälle nach einem Druckanstieg von 12 auf 19 mm Hg nach Dexamethasonapplikation auf. Nach Absetzen der Corticoide kam es auch hier zu einer Normalisierung des Augendruckes, wobei sich jedoch die Rückbildung der Skotome verzögern konnte. Zahlreiche Versuchspersonen klagten über Blendungsbeschwerden, die vom Verfasser auf Veränderungen der in der Hornhaut möglicherweise vorhandenen Mucopolysacchariden zurückgeführt werden.

A.F. Shevaley (1963) konnte in tierexperimentellen Untersuchungen bei Ratten nach täglicher subcutaner Injektion

von 25 mg Cortison nach kurzer Zeit erhebliche Augen-drucksteigerungen feststellen. In tierexperimentellen Untersuchungen konnten W. Lieb, B. Klein und Beck (1961) den Einfluß von Nebennierenrindenhormonen auf die Ab-flußbarriere sichern. Durch Applikation von Desoxy-corticosteronacetat und 6-Methylprednisolon wurde bei Kaninchen eine erhebliche Drucksteigerung erzielt. Die Wirkung der Corticosteroide wurde durch sekundäres Natriumphosphat konditioniert. Der Effekt trat bei allen Versuchstieren auf. Unter Konditionierung ver-steht man eine Wirkungssteigerung von Corticosteroiden durch gleichzeitige Applikation von sekundärem Natrium-phosphat. Diese Wirkungsweise wurde zuerst von Selye beschrieben, der durch Konditionierung von Cortico-steroiden mit sekundärem Natriumphosphat eine Nekrose der Herzmuskelzellen erzielen konnte. Lieb und Mitar-beiter nehmen an, daß dieser konditionierende Effekt auch an den bindegewebigen Strukturen wirksam wird, da diese eine hohe Reaktionsbereitschaft auf Neben-nierenrindenhormone besitzen.

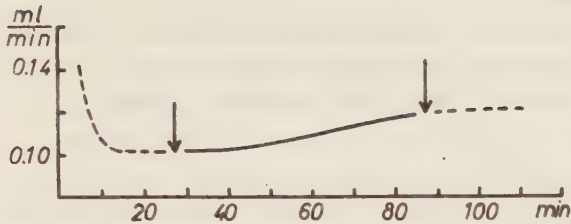
a) Perfusion mit Mineralo- und Glucocorticoiden.

Alle diese Beobachtungen veranlaßten uns zur Perfusion von Mineralo- und Glucocorticoiden.

Mineralocorticoide.

Es wurden Perfusionsversuche mit 0,25 und 0,5 %igen Desoxycorticosteron-glucosid-Lösungen (P e r c o r t e n von der Firma Ciba AG, Wehr/Baden) durchgeführt unter einem Druck von 23 cm Wasser $\hat{=}$ 16,9 mm Hg.

Experimente mit höheren Konzentrationen waren nicht möglich, da das Percorten schon bei der Herstellung der Lösung ausflockte.



Perfusion mit Mineralo-corticoiden (Percorten/Ciba)
0,25%; 0,5% 8 oc.

Abb. 5

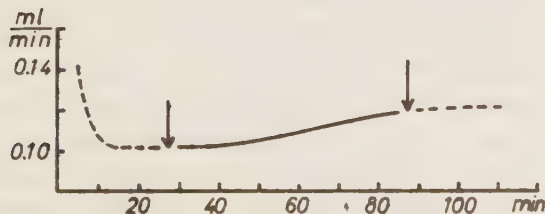
Mittelwertskurve von 8 oculi.

Der Kurvenverlauf zeigt nur einen geringfügigen Anstieg des Minutenvolumens, der den Ergebnissen unserer Kontrollversuche mit Ringerlösung entsprach.

Glucocorticoide.

Die Versuche mit Glucocorticoiden brachten ebenfalls keine signifikanten Veränderungen der Abflußleistung. Wir perfundierten mit 0,5, 1 und 2,5 %igen Prednisolon-21-hemisuccinat-Natrium-(S o l u

D e c o r t i n - H der Firma Merck AG, Darmstadt)-Lösungen.



Perfusion mit Gluco-corticoiden (Solu-Decartin/Merck)
0,5%; 1,0%; 2,5% 15 oc.

Abb. 6

Aus dem Kurvenverlauf der Abbildung 6 ist ebenfalls kein Einfluß des Hormons auf die Durchflußgeschwindigkeit zu ersehen.

In unseren Versuchen verhielten sich demnach die Mineralo- und Glucocorticoide gleicherweise indifferent zum Abflußminutenvolumen des Kammerwassers.

5. Sexualhormone und intraocularer Druck.

Die klinischen Beobachtungen, daß bei Frauen im und nach dem Klimakterium eine erhöhte Glaukombereitschaft besteht, haben viele Forscher dazu veranlaßt, den möglichen Einfluß der Sexualhormone auf die Steuerung des intraocularen Druckes zu untersuchen.

Obal (1950) sieht den Angriffspunkt einer hormonellen Steuerung des Augeninnendruckes in dem Ferment Hyaluronidase. Die Aktivität dieses Ferments, das in allen Geweben vorhanden sein soll, wird durch einen Serumfaktor gehemmt. Der Verfasser fand ein direkt proportionales Verhältnis der hyaluronidasehemmenden Aktivität des Serums zur Follikelhormonproduktion und ein umgekehrt proportionales Verhältnis zur Gelbkörperhormonkonzentration. Über die Hemmung der Hyaluronidase soll sowohl das Follikelhormon als auch das androgene Hormon augendrucksteigernd wirken. Dem Gelbkörperhormon hingegen wird ein augendrucksenkender Effekt zugeschrieben, und seine gute Wirksamkeit wurde bei allen Formen von Glaukom gefunden. Der Wirkungsmechanismus des Gelbkörperhormons soll in einer Verminderung der hyaluronidasehemmenden Aktivität des Serums bestehen. Damit kommt es zu einer relativen Anreicherung der Hyaluronidase und damit zur Senkung des Augeninnendruckes. Auch Sano (1961) beobachtete aufgrund tierexperimenteller Untersuchungen eine Steigerung des intraocularen Druckes nach Applikation von Follikelhormonen. Der Autor erklärt dies durch eine Stimulation des Parasympathicus. Durch das sympathicusstimulierende Hormon Lutein hingegen, sank der intraoculare Druck. Den Angriffspunkt beider Hormone vermutet Sano im Mesencephalon. A. Medgyaszay (1962) beobachtete eine Augendrucksteigerung auf 35 mm Hg bei einem 70-jährigen Manne nach einer

Injektion von Depot-Follikelhormon, die zur Therapie einer Prostatahypertrophie vorgenommen wurde.

G.D. Paterson und J.H.St. Miller (1963) untersuchten die Abflußraten des Kammerwassers bei jungen Frauen während des Menstruationszyklus und während der Schwangerschaft. Die Abflußrate des Kammerwassers war im ersten und dritten Viertel des Zyklus erhöht, erreichte dagegen seine Tiefstwerte am Anfang und in der Mitte des Zyklus. Die Verfasser beobachteten bei sieben schwangeren Frauen ein steiles Ansteigen der Abflußleistung innerhalb der ersten 20 Wochen. Nach einem vorübergehend leichten Abfall nach der 20. Woche, erreichte während der 26. Woche die Abflußrate einen Höchstwert, der erst zum Geburtstermin abnahm. Damit bestätigten die Verfasser Becker und Friedenwald (1953), die in einem Fall ebenfalls einen Anstieg der Abflußleistung während der Schwangerschaft beschrieben haben. Bei der Untersuchung der Wirksamkeit der Hormone auf die Abflußleistung konnte festgestellt werden, daß Relaxin gleichzeitig mit Oestrogen gegeben, den Abflußwiderstand herabsetzt.

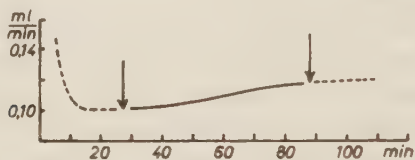
Mittels täglicher subcutaner Injektion von Testosteronpropionatlösung gelang es A.E. Shevalev und Lipovetskaya, bei 22 jungen Mäuseweibchen eine Störung im Genitalzyklus auszulösen. Bei regelmäßigen tonometrischen Messungen wurden eins bis drei Wochen nach Versuchsbeginn, also während der durch die Injektionen bedingten Menopause, Drucksteigerungen von 38 bis 42 mm Hg und sogar noch höhere Werte gemessen. Die erhöhten Drucke kehrten erst dann wieder zur Norm zurück, als das Präparat abgesetzt, und dadurch die auslösende Ursache der Fehlfunktion beseitigt war. Bei gleichen Versuchen mit 9 Mäusemännchen kamen die Verfasser zu negativen Ergebnissen.

a) Perfusion mit Oestrogenen.

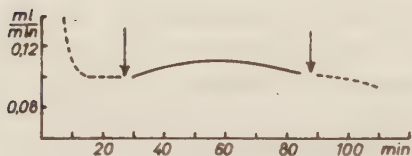
Um einen möglichen Einfluß der Sexualhormone auf den Abflußwiderstand festzustellen, führten wir Perfusionsversuche mit Oestrogenen durch.

Bei unseren Experimenten verwendeten wir das wasserlösliche Oestrogenpräparat "Presomen" der Firma

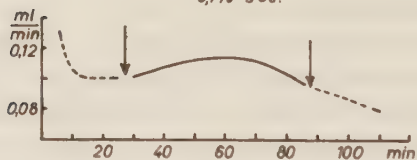
Kali-Chemie AG., Hannover. Um eine eventuelle Abhängigkeit der Durchflußgeschwindigkeit von der Konzentration der Testlösung feststellen zu können, perfundierten wir mit 0,1, 0,25 und 0,5 %iger Presomenlösung. Es trat hierbei eine deutliche Erniedrigung der Durchflußgeschwindigkeit ein, die in etwa der Konzentration proportional war.



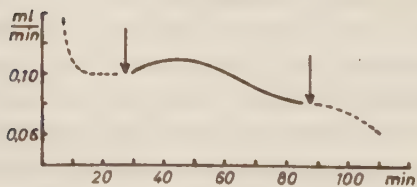
Perfusion mit Ringerlösung 10 oc.



Perfusion mit Oestrogenen (Presomen/Kali-Chemie)
0,1% 3 oc.



Perfusion mit Oestrogenen (Presomen/Kali-Chemie)
0,25% 3 oc.



Perfusion mit Oestrogenen (Presomen/Kali-Chemie)
0,5% 3 oc.

Abb. 7

Mittelwertskurven gewonnen aus je 3 Augen bei Perfusion mit Presomenlösungen verschiedener Konzentration.

Die Mittelwertskurvenverläufe zeigen eine deutliche Abhängigkeit der Durchflußgeschwindigkeit von der Konzentration. Wenn man den durch die lange Perfusionsdauer und durch die unspezifischen Auswascheffekte normalerweise bedingten Anstieg der Durchflußrate um 20 bis 25 % berücksichtigt, so kann man aus unseren Ergebnissen auf eine Erniedrigung der Durchflußgeschwindigkeit um etwa 30 bis 60 % schließen.

6. Beziehungen zwischen Steroiden, Diabetes mellitus und Glaukom.

Auffallend sind klinische und tierexperimentelle Beobachtungen, daß durch ein Überangebot von Nebennierenrindenhormonen, selbst bei Stoffwechselgesunden, Hyperglycämie und Glucosurie, also ein experimenteller Diabetes mellitus, hervorgerufen werden kann. Dieser "Steroiddiabetes" ist durch eine ausgeprägte Insulinresistenz sowie durch eine günstige Prognose, d.h. der Diabetes verschwindet in der Regel nach Absetzen der diabetogen wirkenden Nebennierenrindenhormone, gekennzeichnet. Wichtig ist, daß ein bereits schon bestehender Diabetes durch Gaben von Rindenhormonen verschlechtert werden kann.

G.E. Schubert und H.D. Schulte fanden in einer statistischen Arbeit bei einem Krankengut von 214 Patienten in 14 % der Fälle einen Steroiddiabetes, dessen Auftreten abhängig war von der Gesamt-, der mittleren Tagesdosis und anderen prädisponierenden Faktoren, wie z.B. einem Leberparenchymschaden. Es war auffallend, daß bei 45 % der Steroiddiabetesfälle ein Leberschaden gefunden werden konnte. N.B. Marshal und Mitarbeiter (1962) vertreten die durch tierexperimentelle Untersuchungen fundierte Ansicht, daß ACTH nur dann eine diabetogene Wirkung besitzt, wenn der Kohlehydratstoffwechsel durch extra hohe kohlehydratreiche Ernährung und Gaben von Glucocorticoiden vorher maximal belastet wurde, d.h. die Insulinproduktion weitgehend erschöpft ist.

Einen Anstieg des Blutzuckerspiegels und des Glycogengehalts der Leber konnten J.L. Dorsey und A. Munck (1962) bei adrenaletomierten Ratten nach Injektion von Cortisol beobachten. Die Verfasser nehmen eine direkte Cortisolwirkung auf die Glycogensynthese der Leber an.

In diesem Zusammenhang ist erwähnenswert, daß eine andere endokrinologische Erkrankung, die Akromegalie, oft mit einer Zuckerstoffwechselstörung einhergeht.

Nach einer Statistik von Borchardt rufen 40 % der eosinophilen Hypophysenadenome einen Diabetes mellitus hervor. Auffallend ist nun die erhöhte Glaukomhäufigkeit bei Diabetikern.

J.R. Armstrong, D. Daily, H.L. Dobson und L.J. Girard (1960) fanden in einer Beobachtungsgruppe von 393 Zuckerkranken in 4,1 % der Fälle ein Primär- und in 1,8 % ein Sekundärglaukom. Dem standen in einer Kontrollgruppe von 280 Stoffwechselgesunden 1,4 % Fälle mit Primär- und nur 0,36 % mit Sekundärglaukom gegenüber. Die 192 Patienten einer Diabetikerklinik wiesen einen noch höheren Prozentsatz von Glaukomkranken, nämlich 12,6 von Hundert, auf. Eine signifikante Erhöhung der mittleren intraocularen Druckwerte bei 172 Diabetikern im Alter von 12 bis 50 Jahren konnte auch J. Christiansson (1961) gegenüber einer Vergleichsgruppe von 100 Gesunden feststellen. E.S. Zivcov und P. Bankov (1960) beobachteten in 3 Fällen von Kimmelstiel-Wilson-Syndrom mit Rubeosis iridis diabetica einen erhöhten intraocularen Druck. Interessant sind die beobachteten Drucksteigerungen bei Akromegalie, die ja ebenfalls, wie oben beschrieben, mit einer Störung des Zuckerhaushalts einhergehen kann. So fanden M. Pagliarani und G. Fiorini (1960) in 2 von 15 Fällen erhöhte intraoculare Druckwerte. Auch H. Krause (1961) beschreibt einen Fall von Akromegalie und Glaukom, wobei auffallenderweise der intraoculare Druck weder medikamentös noch operativ zu beeinflussen war.

7. Die Verwendung des Diuretikums Acetazolamid (Diamox)
in der Ophthalmologie.

Der Wasser- und Elektrolythaushalt scheint bei der Ätiologie des Glaukoms in mehrfacher Hinsicht eine Rolle zu spielen, z.B. ist den Klinikern der Volhard'sche Wassertrinkversuch als ein wertvoller und verlässlicher Dekompensationstest zur Erkennung eines beginnenden Glaukoms bekannt. In den letzten Jahren ist mehrfach der Einfluß von Diuretica auf den Augendruck untersucht worden. Am wirksamsten erwies sich das Acetazolamid (Diamox). Seine Wirkungsweise in der Niere erklärt man sich folgendermaßen:

Es hemmt über eine Inaktivierung der Carboanhydrase die Bildung und die Dissozierung der Kohlensäure. Damit werden im Primärharn weniger Wasserstoffionen bereitgestellt, so daß kein Austausch der Natrium- mit Wasserstoffionen erfolgen kann. Die Folge davon ist, daß mehr Natriumionen, und damit mehr Wasser ausgeschieden wird. Nebenbei kommt es allerdings auch zu einem Kaliumverlust mit leichter Acidose des Blutes.

Eine Bedeutung für die Ophthalmologie erhielt das Präparat Diamox dadurch, daß das Ferment Carboanhydrase auch in der Linse, Retina und im Ziliarkörper (Wistrand 1951) nachgewiesen wurde. B. Becker (1954) beobachtete bei 19 Patienten nach Gaben von 500 - 1.000 mg Diamox peroral eine deutliche Drucksenkung. Durchgeführte Messungen des Kammerwasserabflusses deuteten auf eine Verminderung der Kammerwasserbildung hin.

Bei folgenden Untersuchungen 1955 standen für Becker zwei Fragen im Vordergrund:

1. Ist der Angriffspunkt des Diamox am Auge selbst, oder ist die intraoculare Drucksenkung eine Folge der Wirkung auf die Nieren?
2. Ist die intraoculare Drucksenkung auf eine Herabsetzung des Abflußwiderstandes oder auf eine Verminderung der Kammerwasserbildung zurückzuführen?

Aufgrund elektrotonographischer Messungen schreibt Becker

dem Diamox eine direkte Wirkung am Auge zu. Das spezifische Substrat des Präparates sieht er im Ferment Carboanhydrase, welches im Ziliarkörper die Reaktion $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3 \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$ katalysiert. Das Bicarbonation tritt mit einem Natriumion ins Kammerwasser über und bestimmt so den osmotischen Druck des Kammerwassers. Acetazolamid wirkt als Inhibitor auf diese Reaktion, indem es die Wirkung der Carboanhydrase hemmt, sodaß die Bildung von Bicarbonationen und die Bindung von Natriumionen an dieses Anion ausbleibt. Dies ist die Ursache für einen verminderten Übertritt von $\text{Na}^+\text{HCO}_3^-$ ins Kammerwasser. Mit Absinken des Bicarbonatspiegels im Kammerwasser steht in Wechselbeziehung eine Verminderung der Kammerwassersekretion und ein Absinken des intraocularen Druckes. In erneuten Untersuchungen (1955) konnten Becker und Mitarbeiter weitere Klärungen über die Wirkungsweise des Diamox bringen. Bei 50 Kaninchen wurde vor und nach Diamoxgaben eine Elektrotonographie ausgeführt. Dabei wurde nach der Applikation eine Verminderung der Kammerwasserproduktion von durchschnittlich 63 % festgestellt, was auch etwa den beim Menschen erzielten Ergebnissen entspricht. Der restliche Anteil der Kammerwasserproduktion von 35 - 40 % konnte selbst mit sehr hohen Dosen von Diamox nicht unterdrückt werden. Mit diesen grundlegenden Arbeiten (1954/1955) konnten Becker und Mitarbeiter beweisen, daß die von Diamox bewirkte Senkung des intraocularen Druckes, nicht auf eine Beeinflussung des Abflußwiderstandes, sondern auf eine Verminderung der Kammerwassersekretion zurückzuführen ist. J.S. Friedenwald (1955) konnte diese Beobachtungen von Becker durch eigene Versuche im wesentlichen bestätigen. Die Frage, ob eine direkte Diamoxwirkung auf das Auge oder eine indirekte durch die Alkaliflut bewirkte Stoffwechselstörung vorliegt, klärte er in Versuchen an nephrektomierten Kaninchen. Auch er wies eine direkte Wirkung des Diamox auf das Augengewebe nach, ohne daß gleichzeitig ein Effekt des Carboanhydrase-Inhibitors

an anderen Organen auftrat. Die Ansicht Beckers, daß nahezu ein Drittel der Kammerwasserproduktion vom Diamox-Effekt unabhängig zu sein scheint, konnte Friedenwald mit Hilfe des Fluoresceintests bestätigen. Weitere Untersuchungen von Langham (1955), Kinsey (1955 und 1956), Kronfeld (1960) und Draeger (1963) u.a. ergaben weitgehende Übereinstimmung mit der Theorie von Friedenwald und Becker.

Neben der oben beschriebenen Wirkung des Diamox als Carboanhydrase-Inhibitor wurde noch sein Einfluß auf den Elektrolythaushalt des Gesamtorganismus beobachtet. A. Franceschetti und Mitarbeiter (1955), Boeck und Mitarbeiter (1959) u.a. prüften den Natrium- und Kaliumgehalt des Kammerwassers vor und nach Gaben von Diamox. Für Natrium ergab sich keine typische Änderung in der molaren Konzentration des Kammerwassers, hingegen war eine deutliche Abnahme des Kaliumspiegels im Kammerwasser nachweisbar.

Eine gleichzeitige Senkung der Kaliumkonzentration im Serum und im Kammerwasser stellten S. Takaoka (1956), Harries und Mitarbeiter (1957), R.Z. Levene (1958) u.a. fest. J. Draeger (1961 und 1963) machte diesen Kaliumdefizit für die bei langandauernder Applikation von Acetazolamid auftretende, allmählich einsetzende Therapieresistenz, sowie für die lästigen Nebenerscheinungen, wie Parästhesien, Übelkeit, Brechreiz, Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust und transitorische Myopie, verantwortlich. Versuche mit gezielter Kaliumsubstitution bei 26 Glaukompatienten, die über einen Zeitraum von fünf Monaten mit Acetazolamid behandelt wurden, scheinen diese Annahme zu rechtfertigen; denn eine gleichzeitige Applikation von 2 g Kaliumchlorid brachten die oben beschriebenen Nebenerscheinungen und die allmählich zunehmende Therapieresistenz zum Verschwinden. Daher empfiehlt sich eine gleichzeitige Kaliumsubstitution bei langdauernder Behandlung mit Diamox. (Cambell und Mitarbeiter 1957, Russer 1960, Glasmacher 1962, Draeger 1961, 1963 u.a.)

Ausgedehnte Untersuchungen von Duke-Elder, Perkins und Langham (1956), R.H. Voss (1955), J. Gloster (1955) u.a. zeigen, daß bei lokaler Anwendung von Diamox, wie subconjunktivale Applikation oder Injektionen in die Vorderkammer, keine Senkung des intraocularen Druckes erreicht werden können.

Aufmerksamkeit verdient weiterhin noch die Beobachtung von B. Becker (1955), E. de Berardinis (1956) und von T.H. Hodgson und S. Hennighausen (1956), daß nach intravenöser Verabfolgung von Diamox, es zu einem deutlichen Anstieg der Ascorbinsäurekonzentration im Kammerwasser kam.

Die heute allgemein anerkannte Meinung, nach der Diamox als Inhibitor der Carboanhydrase wirken soll, wird nicht von allen Forschern geteilt. So schreiben Cuvin und Mitarbeiter (1959) die erzielte Drucksenkung bei Diamoxapplikation einer Einwirkung des Präparates auf das Zentralnervensystem, speziell auf den Hypothalamus, zu. P.J. Wistrand (1961) führt die Senkung des Augeninnendruckes hauptsächlich auf eine Folge einer allgemeinen Acidose zurück, schließt aber eine lokale Wirkung nicht unbedingt aus.

Eine Senkung des Abflußwiderstandes sieht H. Rocha (1959) als Ursache einer Augeninnendrucksenkung bei Applikation von Diamox an.

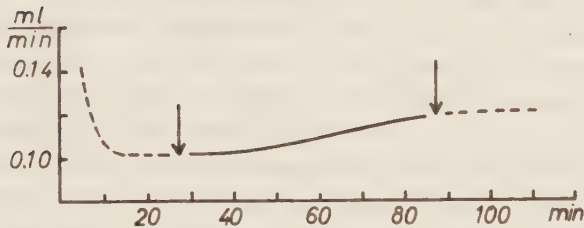
F.J. Macri und J.G. Brown (1961) nehmen folgende Wirkung des Acetazolamids an:

Durch eine Konstriktion der arteriellen Irisgefäße kommt es zu einem Druckabfall und zur Volumenabnahme der Gefäße der Ziliarkörperfortsätze und Chorioides. Durch die damit bedingte Volumenverminderung wird die Erniedrigung des intraocularen Druckes erklärt.

a) Perfusion mit Acetazolamid (D i a m o x).

In diesem Zusammenhang interessierte uns die Frage, ob Diamox, das nach klinischer Erfahrung einen hervorragenden Einfluß auf den Augeninnendruck hat, von Bedeutung für den Abflußwiderstand ist.

Wie Abbildung 8 zeigt, hat eine 1 %ige Diamoxlösung (Acetazolamid = 2-Acetylamino-1, 3, 4-Thiadiazol-5-Sulfonamid der Firma Lederle, München) in unserem Perfusionsversuch keinen Einfluß auf den Abflußwiderstand des Kammerwinkels. Damit ist ein weiterer Hinweis dafür gegeben, daß der Angriffspunkt dieses Diuretikums nicht das Trabekulum, sondern das kammerwassersezernierende Epithel des Ziliarkörpers ist, an dem es sekretionshemmend wirken soll.



Perfusion mit Acetazolamid ('Diamox' Lederle)
1,0% 6 oc.

Abb. 8

Aus dem Kurvenverlauf ist kein Einfluß auf den Abflußwiderstand im Kammerwinkel zu ersehen.

VI. Diskussion.

Das Problem der Steuerung der Kammerwasserdynamik ist schon seit Jahrzehnten von zahlreichen Forschern untersucht und diskutiert worden. Denn eine sichere Klärung dieser Vorgänge dürfte auch eine Klärung der Pathogenese des Glaucoma chronicum simplex bringen. Es darf heute als sicher angesehen werden, daß bei der Steuerung der Kammerwasserdynamik und damit des intraocularen Druckes dem Kammerwinkel eine hervorragende Bedeutung zukommt. Die hier im Maschenwerk des Trabekulums angereicherten Mucopolysaccharide sind von entscheidender Wichtigkeit. Wie Zimmermann (1957, 1958, 1959), Berggren und Vrabec (1957) gezeigt haben, ist im Kammerwinkel von den Mucopolysacchariden ausschließlich Hyaluronsäure vorhanden. Diese histologischen Untersuchungen wurden von Bárány (1953, 1954, 1955, 1957) durch seine Perfusionsversuche mit Hyaluronidase bestätigt. Bárány fand bei der Perfusion von Ochsenaugen mit Testeshyaluronidase eine deutliche Zunahme der Durchflußgeschwindigkeit. Dieses Ergebnis schreibt er der depolymerisierenden Wirkung (spreading effect) der Hyaluronidase zu. Da es bis heute nicht gelungen ist, auch mit den empfindlichsten serologischen und viskosimetrischen Methoden, Hyaluronidase im Kammerwasser nachzuweisen (G. Mayer und Mitarbeiter, Langley und McCulloch 1958), sahen wir unsere Aufgabe darin, physiologischerweise vorkommende Substanzen zu finden, die den Mucopolysaccharidstoffwechsel möglicherweise beeinflussen können.

Ascorbinsäure.

Im Mittelpunkt unserer Versuche stand die Perfusion mit Ascorbinsäure, deren 10 bis 20fach höhere Konzentration im Kammerwasser, als im Serum (Harris und Müller 1933), eine besondere Aufmerksamkeit verdient und auf wichtige Aufgaben im Auge schließen läßt. Neben dem Einfluß auf eine ordnungsgemäße Verknüpfung der Polysaccharid- und Peptidketten im extrazellulären Raum, kommt dem Vitamin C, bei der Mucopolysaccharidsynthese in der Zelle, eine zentrale Bedeutung zu. So fanden

Klemperer u.a. unter Ascorbinsäuremangel eine Einstellung der Mucopolysaccharidsynthese unter fettiger Degeneration der Fibrocyten. Meyer (1960) konnte zeigen, daß Vitamin C zur Synthese der Glucuronsäure, die als Bestandteil der Hyaluronsäure gilt, unbedingt nötig ist. Außerdem beeinflußt die Ascorbinsäure die Diffusibilität der Gewebe, indem sie eine Depolymerisierung der Hyaluronsäure bewirken kann und so die Funktion eines "spreading factors" einnimmt. Dafür sprechen auch die Beobachtungen von Bunting und White (1950), Robertson und Hinds (1956) u.a., daß unter Ascorbinsäuremangel der Hyaluronsäuregehalt der Gewebe erhöht ist. Die Ergebnisse unserer Perfusionsversuche sprechen für die Wirkung der Ascorbinsäure als "spreading factor" und damit im Sinne einer depolymerisierenden Wirkung auf die Hyaluronsäuremoleküle. Wir beobachteten nämlich bei der Perfusion mit Ascorbinsäure schon nach wenigen Minuten eine signifikante Erhöhung der Durchflußgeschwindigkeit, die in etwa dem Wirkungseffekt der Hyaluronidase entsprach oder diese sogar übertraf. Weiterhin spricht für die depolymerisierende Wirkung der Ascorbinsäure die Tatsache, daß bei der Perfusion eine deutliche Abhängigkeit der Durchflußgeschwindigkeit von der Ascorbinsäurekonzentration festzustellen war. Unsere Perfusionslösung war isoton dem Gewebe gegenüber, so daß ein osmotischer Effekt ausgeschlossen werden konnte. Weiterhin befanden sich die pH-Werte unserer Perfusionslösungen immer im physiologischen Bereich. Dies ist von außerordentlicher Bedeutung, da die Mucopolysaccharide auf extrem saure oder alkalische pH-Werte (unter 4 und über 9) mit einer Änderung ihrer Viskosität reagieren (Gibian 1959). Durch die Beachtung der annähernd physiologischen Verhältnisse, nämlich des pH-Wertes ($\text{pH} = 6,0 - 6,8$) der Temperatur ($20^{\circ}\text{C} - 22^{\circ}\text{C}$) und der Augeninnendruckwerte, ($23 \text{ cm H}_2\text{O} \hat{=} 16,9 \text{ mm Hg}$) kann die Zunahme der Durchflußgeschwindigkeit bei der Perfusion mit Ascorbinsäure, als unphysiologischer Effekt, mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. So kommt dem Vitamin C beim Aufbau einer intakten Abflußbarriere offenbar eine entscheidende Bedeutung zu.

Hormonelle Beeinflussung der Ascorbinsäure.

Die oben dargelegte Bedeutung der Ascorbinsäure bei der Steuerung des intraocularen Druckes wirft die Frage einer Beeinflußbarkeit der Ascorbinsäurekonzentration im Kammerwasser auf. Ein hormoneller Einfluß wird von vielen Forschern diskutiert. So fanden Sayers, Sayers (1944), Masson, Schaffenburg und Corcoran (1950) u.a. nach ACTH-Gaben eine Senkung der Ascorbinsäurekonzentration in der Nebennierenrinde und eine Steigerung im Plasma. Die Abhängigkeit dieser Reaktion ist derartig spezifisch und verläßlich, daß sie in der Pharmakologie zur Konzentrationsbestimmung von ACTH verwendet wird. (Sayers, Woodbury 1948).

ACTH dürfte nicht nur einen Einfluß auf die Ascorbinsäurekonzentration der Nebennierenrinde haben, sondern sie scheint auch die des Kammerwassers zu beeinflussen; denn Lepri (1952) fand nach ACTH-Gaben eine Verminderung der Ascorbinsäurekonzentration des Kammerwassers. Gleichzeitig dürfte ACTH auch die depolymerisierende Aktivität des Kammerwassers herabsetzen, wie es die Untersuchungen von Cucco und Lontanari (1951) zeigen. Es liegt daher der Gedanke nahe, daß eine Wechselbeziehung zwischen ACTH einerseits, der Ascorbinsäurekonzentration und der depolymerisierenden Aktivität des Kammerwassers andererseits, besteht. Einen direkten Zusammenhang zwischen Hypophysen-Nebennierenrinden-System und Ascorbinsäure wurde von Keller, Bacchus und Heiffer beobachtet. Für den Anstieg der 17-Ketosteroidausscheidung im Urin nach Gaben von Ascorbinsäure, macht Keller (1952) die vermehrte Bildung von Steroiden in der Nebennierenrinde verantwortlich. So scheint Vitamin C für die Rindensteroidsynthese unentbehrlich zu sein. Die auffallenden klinischen Beobachtungen, daß es bei der Applikation von ACTH und Corticoiden zu intraocularen Druckanstiegen kommen kann, weisen ebenfalls auf ein enges Zusammenwirken der Hypophyse und Nebennierenrinde bei der Regulierung der Kammerwasserdynamik hin. So lag es für uns nahe, den Einfluß der Corticoide auf den Abflußwiderstand zu untersuchen. Bei der Perfusion von Gluco- und Mineralocorticoiden konnten wir aber keinen Einfluß dieser Substanzen auf den Abflußwiderstand feststellen. Unsere Ergebnisse stimmen mit den klinischen

Beobachtungen überein, daß es zur Steigerung des intra-ocularen Druckes durch Corticoide meist einer länger-dauernden Applikation bedarf. Der Angriffspunkt der Corticoide im Auge könnte wahrscheinlich im Kammerwinkel liegen.

Unter einem erhöhten Angebot von Corticoiden kommt es zu Veränderungen der Quantität und vor allem der Qualität der Hyaluronsäure, im Sinne eines erhöhten Polymerisations-grades. Dies führt zu einer "Verstopfung" des Kammerwinkels und damit zu einer Abflußbehinderung. Gaben von ACTH bewirken ein Absinken der Ascorbinsäurekonzentration im Kammerwasser, damit eine Verminderung der depolymerisierenden Aktivität des Kammerwassers, die wiederum zu einer Erhöhung des Abflußwiderstandes führt.

Weiterhin ist zu beachten, daß die Wirkung der applizierten Gluco- und Mineralocorticoide von verschiedenen Faktoren abhängig ist:

1. Der Wirkungsgrad der Corticosteroide wird von bereits bestehenden Veränderungen des Auges beeinflusst. So wird die Diffusibilität der Hyaluronsäure durch entzündliche Veränderungen im Auge erhöht und damit der Abflußwiderstand im Trabekulum erniedrigt. Durch in dieser Phase applizierte Corticoide wird jetzt die Hyaluronsäure normal polymerisiert und somit der Abflußwiderstand wieder erhöht.
2. Von entscheidender Bedeutung für die Wirkung der Corticoide ist weiterhin noch die Dauer der Applikation. Kurzfristige Gaben, auch in hoher Dosierung, haben offenbar keinen ohne weiteres erkennbaren Einfluß auf den intraocularen Druck, wie auch wir durch unsere Perfusionsergebnisse bestätigen konnten.
3. Weiterhin werden sicher Dosierung und Applikationsart eine Rolle spielen.
4. Das Mischungsverhältnis von Gluco- und Mineralocorticoiden scheint von Wichtigkeit zu sein, da durch ACTH beide Hormone ausgeschüttet werden.

So besteht also eine Möglichkeit, durch Applikation von Corticoiden ein Glaukom zu erzeugen. Dieses "Steroidglaukom" ist gekennzeichnet durch:

1. Anhaltende intraoculare Druckerhöhung.
2. Erhöhung des Abflußwiderstandes.
3. Reizfreies Auge.
4. Offener Kammerwinkel.
5. Nach längerer Zeit Papillenexcavation.

Bemerkenswert ist, daß sich nach Absetzen der Corticoide, die meisten der oben beschriebenen Symptome von selbst wieder zurückbilden.

Eine langfristige Applikation von Nebennierenrinden-Hormonen kann nicht nur eine Erhöhung des intraocularen Druckes bewirken, sondern es kann auch zum Krankheitsbild eines Diabetes mellitus, mit Hyperglycämie und Glucosurie, kommen. Dieser sog. Steroiddiabetes ist durch seine ausgeprägte Insulinresistenz sowie durch eine günstige Prognose, d.h. der "Steroiddiabetes" verschwindet in der Regel nach Absetzen der diabetogen wirkenden Nebennierenrinden-Hormone, gekennzeichnet.

Erwähnenswert ist, daß eine andere endokrinologische Erkrankung, die Akromegalie, oft mit einer Zuckerstoffwechselstörung einhergeht. Wie eine Statistik von Borchardt zeigt, tritt bei 40 % der eosinophilen Hypophysenadenome ein Diabetes mellitus auf.

Auffallend ist nun die signifikant erhöhte Glaukomhäufigkeit bei Diabetikern, wie wir sie am großen Krankengut der Universitäts-Augenklinik Frankfurt a.M. beobachten konnten. (siehe auch Armstrong u.a. 1960, Christiansson u.a. 1961) Intraoculare Drucksteigerungen bei Akromegalie, wurden auch von Pagliarani und G. Fiorini (1960), Kraus (1961) u.a. beobachtet. Dabei konnte außerdem - wie auch oben erwähnt wurde - eine Störung des Zuckerstoffwechsels relativ häufig festgestellt werden.

Weiterhin weisen wir auf zwei eigene Beobachtungen hin, bei denen ein sicher nachgewiesenes chronisches Glaukom zusammen mit einem Hypophysentumor auftrat.

Aus all diesen Beobachtungen liegt die Annahme nahe, daß enge

Beziehung zwischen dem Endokrinium, der Ascorbinsäure und den Mucopolysacchariden bestehen. Eine Störung im kohlehydratstoffwechsel kann zu einer Störung der Hyaluronsäuresynthese führen. Das ganze Glucosemolekül wird zum Aufbau der Glucuronsäure, die bekanntlich ein Baustein der Hyaluronsäure ist, aus dem Zuckerstoffwechsel entnommen. (Dorfmann 1955, Topper und Lipton 1952 u.a.) Zu einer ordnungsgemäßen Glucuronsäuresynthese sind jedoch nicht nur ausreichende Mengen von Glucosemolekülen notwendig, sondern auch die Anwesenheit der Ascorbinsäure ist unbedingt erforderlich. Durch die enge Verknüpfung dieser Vorgänge, kann es im Kammerwinkel zu einer Fehlregulation der Mucopolysaccharidsynthese kommen und damit zu einer Produktion von pathologischen Hyaluronsäuremolekülen.

Ein weiterer Hinweis auf eine enge Verknüpfung des Endokriniums mit der Steuerung des intraocularen Druckes ^{sind} die klinischen Beobachtungen, daß bei Frauen im Klimakterium eine erhöhte Glaukombereitschaft besteht. Dies hat uns und viele Forscher dazu veranlaßt, den möglichen Einfluß der Sexualhormone auf die Kammerwasserdynamik zu untersuchen. Bei den von uns durchgeführten Perfusionsversuchen mit dem Oestrogenpräparat "P r e s o m e n" konnten wir nach 60 Minuten eine deutliche Abnahme von 30 - 60 % der Durchflußrate feststellen. Es zeigte sich dabei eine direkte Abhängigkeit der Durchflußgeschwindigkeit von der verwendeten Konzentration. So weisen unsere Ergebnisse auf einen möglichen Einfluß der Follikelhormone auf die Abflußbarriere im Kammerwinkel hin und unterstützen damit auch die histochemischen Untersuchungen von Schiff und Burn (1961). Diese untersuchten an Menschen, Affen und Hamstern die Wirkung von intravenös zugeführten Oestrogenen auf die Grundsubstanz. Bei den vor und nach der Injektion durchgeführten Biopsien wurden Bindegewebsproben entnommen. Davon wurden immer zwei Schnitte nach Rinehart und Abul Haj gefärbt, der eine vor, der andere nach Einwirkung von Hyaluronidase. Nachdem noch zusätzlich eine metachromatische Färbung mit Toluidinblau durchgeführt wurde, beobachteten sie eine halbe bis drei Stunden nach der Injektion von Oestrogenen eine intensive Blaufärbung. In Schnitten, die vorher mit

Hyaluronidase behandelt worden waren, trat keine Blaufärbung auf. Eine auffallende Steigerung der Metachromasie wurde in den Schnitten des menschlichen Bindegewebes schon 15 bis 30 Minuten nach der Injektion festgestellt. Dies alles deutet nach Ansicht der Verfasser auf eine quantitative Zunahme, also auf einen höheren Polymerisationsgrad der sauren Mucopolysaccharide, hin. Obal (1950) sieht den Angriffspunkt einer hormonellen Steuerung des Augeninnendruckes in dem Ferment Hyaluronidase, dessen Aktivität durch einen Serumfaktor gehemmt werden kann. Er fand nun ein direkt proportionales Verhältnis der hyaluronidasehemmenden Aktivität des Serums zur Follikelhormonproduktion und ein umgekehrt proportionales Verhältnis zur Gelbkörperhormonkonzentration. Über die Hemmung der Hyaluronidase soll sowohl das Follikelhormon, als auch das androgene Hormon augendrucksteigernd wirken. Dem Gelbkörperhormon wird hingegen ein augendrucksenkender Effekt zugeschrieben, indem es zu einer Verminderung der hyaluronidasehemmenden Aktivität des Serums kommt, was wiederum eine relative Anreicherung der Hyaluronidase und damit eine Senkung des Augeninnendruckes bewirken kann. Diese Theorie Obals erscheint sehr fragwürdig, da bis heute noch keine Hyaluronidase im Kammerwasser nachgewiesen werden konnte. Sano (1961) stellte im Tierexperiment nach Applikation von Follikelhormonen eine Steigerung und nach Gaben von Lutein eine Senkung des Augendruckes fest. Vom Verfasser wird der Angriffspunkt beider Hormone im Mesencephalon diskutiert. Einen weiteren Hinweis für die Beeinflussbarkeit des intra-ocularen Druckes durch Sexualhormone liefern die Untersuchungen von Paterson und Miller (1963), die eine Erhöhung der Kammerwasserabflußrate im ersten und dritten Viertel des Zyklus, Tiefstwerte am Anfang und in der Mitte zeigen. Bei sieben schwangeren Frauen wurde ein steiles Ansteigen der Abflußleichtigkeit innerhalb der ersten 20 Wochen beobachtet. Nach einem vorübergehenden leichten Abfall in der 20. Woche erreichten die Abflußraten während der 26. Woche einen Höchstwert, der erst zum Geburtstermin abnahm. Damit bestätigen die Verfasser Becker und Friedenwald (1953), die in einem Fall einen Anstieg der Abflußleichtigkeit während der Schwangerschaft beschrieben haben.

Ein Einfluß der Sexualhormone auf die Steuerung der Kammerwasserdynamik darf als gesichert angesehen werden, doch bedarf es noch einer endgültigen Klärung, da der Angriffspunkt einiger dieser Hormone noch weitgehend unbekannt ist.

Steuerung des intraocularen Druckes.

Bei der Steuerung des Augendruckes sprechen wir der Hyaluronsäure eine hervorragende Bedeutung zu. Aufgrund ihrer physikochemischen Eigenschaften ist die Hyaluronsäure besonders geeignet, hormonelle und damit auch zentral nervöse Steuerungsmechanismen auf den intraocularen Flüssigkeitswechsel zu übertragen.

Aus den Ergebnissen unserer Versuche, Beobachtungen und Betrachtungen ist nicht zu folgern, daß die Ascorbinsäure und Nebennierenrinde allein für die Ätiologie des Glaukoms zuständig sind. Wir möchten lediglich darlegen, daß enge Verbindungen zwischen der Ascorbinsäure, dem Mucopolysaccharid Hyaluronsäure und dem Endokrinium bei der Steuerung des intraocularen Druckes bestehen:

1. ACTH-Gaben bewirken ein Absinken der Ascorbinsäurekonzentration des Kammerwassers, was wiederum die depolymerisierende Wirkung des Kammerwassers herabsetzt. Durch diese mangelhafte Depolymerisierung der Hyaluronsäure kann es zu einer "Verstopfung" im Kammerwinkel kommen.
2. Über die Corticoide scheint ACTH ebenfalls auf die Polymerisation der Hyaluronsäure einen Einfluß auszuüben. Denn die beobachteten Drucksteigerungen nach ACTH- und Corticoidgaben lassen auf eine verstärkte Polymerisierung dieses Mucopolysaccharides schließen.

Diese Überlegungen und Befunde weisen den Mucopolysacchariden des Trabekulums und ihrer Beeinflussbarkeit durch Ascorbinsäure und ACTH bzw. Corticosteroide eine wichtige Rolle bei der intraocularen Druckregulierung und der Glaukompathogenese zu.

Wirkungsweise des Diuretikums Acetazolamid (Diamox).

Bei unseren Perfusionsversuchen mit dem Diuretikum Diamox konnten wir selbst bei einer Konzentration von 1 % keinen Einfluß auf die Kammerwasserdynamik feststellen, d.h. der Abflußwiderstand wurde nicht verändert. Damit können wir die heute allgemein anerkannte Ansicht bestätigen, daß eine Senkung des intraocularen Druckes durch Diamox nicht auf eine Beeinflussung des Abflußwiderstandes, sondern auf eine Verminderung der Kammerwassersekretion, durch Hemmung der Carboanhydrase, zurückzuführen ist. (Becker 1954, 1955; Friedenwald 1955; Langham 1955; Kinsey 1955, 1956; Kronfeld 1960; Draeger 1963 u.a.)

Außerdem stimmen unsere Perfusionsergebnisse mit den Beobachtungen von Duke-Elder, Perkins und Langham (1956), Foss (1955), Gloster (1955) u.a. überein, daß eine lokale Applikation von Diamox keinen Einfluß auf den intraocularen Druck hat. Als einen weiteren Hinweis für die zentrale Bedeutung der Ascorbinsäure bei der Regulation der Kammerwasserdynamik können die Beobachtungen von Becker (1955), de Berardinis (1956), Hodgson und Hennighausen (1956) u.a. gewertet werden, die nach intravenöser Verabreichung von Diamox einen Anstieg der Ascorbinsäurekonzentration im Kammerwasser beschrieben. So kann eine Senkung des intraocularen Druckes durch Diamox unseres Erachtens nach über folgenden Wirkungsmechanismus erfolgen:

Eine Applikation von Diamox bewirkt einen Anstieg der Ascorbinsäurekonzentration im Kammerwasser, die ihrerseits eine verstärkte Depolymerisation der Hyaluronsäure im Trabekulum bewirken kann, was wiederum zu einer Senkung des Abflußwiderstandes führt.

VII. Zusammenfassung.

Nach einem Überblick über die Bedeutung der Steuerungsmechanismen der Kammerwasserdynamik bei der Glaukom-pathogenese, wird auf die zentrale Stellung des Trabekulums der Kammerbucht bei der Regulierung des intraocularen Druckes hingewiesen. Wir schreiben dem sauren Mucopolysaccharid Hyaluronsäure, das im Trabekulum in reichlichem Maße vorkommt, eine große Bedeutung für die Physiologie und Pathologie der Abflußbarriere zu. Die Hyaluronsäure scheint den Abflußwiderstand und damit die Abflußrate des Kammerwassers zu bestimmen. Durch Perfusionsversuche an enucleierten Rinderaugen versuchten wir mit Vitaminen, Hormonen und Diuretica den Hyaluronsäurestoffwechsel zu beeinflussen.

Im Mittelpunkt der Experimente steht die Perfusion mit Ascorbinsäure, deren Konzentration im Kammerwasser 10 bis 20fach höher als im Serum ist und so auf besondere Aufgaben im Auge schließen läßt. Als Perfusionslösungen gebrauchten wir 0,1, 0,2 und 0,4 %ige Ascorbinsäurelösungen (R e d o x o n der Firma Hoffmann-La Roche). Die Ergebnisse unserer Perfusionsversuche sprechen für die Wirkung der Ascorbinsäure als "spreading factor" und damit im Sinne einer depolymerisierenden Wirkung auf die Hyaluronsäuremoleküle. Wir beobachteten nämlich schon nach 60 Minuten eine Erhöhung der Durchflußgeschwindigkeit unserer Perfusionslösungen von 60 - 120 % und eine deutliche Abhängigkeit der Durchflußrate von der verwendeten Ascorbinsäurekonzentration.

Da in der Literatur häufig von intraocularen Druckanstiegen nach Applikation von ACTH und Nebennierenrindenhormonen berichtet wird, führten wir auch Perfusionsversuche mit Mineralo- und Glucocorticoiden durch, um einen eventuellen Einfluß dieser Hormone auf den Abflußwiderstand festzustellen.

Wir perfundierten 0,25 und 0,5 %ige Desoxycorticosteronglucosid-Lösungen (P e r c o r t e n der Firma Ciba AG.) und 0,5, 1 und 2,5 %ige Prednisolon-21-hemisuccinat-Natrium-Lösungen (S o l u D e c o r t i n - H der Firma Merck AG.). Innerhalb unserer Versuche konnten wir keinen Einfluß dieser Substanzen auf den Abflußwiderstand feststellen. Diese Ergebnisse stimmen

mit den klinischen Beobachtungen überein, daß zur Steigerung des intraocularen Druckes durch Corticoide eine längerdauernde Applikation nötig ist. Ein erhöhtes Angebot dieser Hormone soll eine verstärkte Polymerisation der Hyaluronsäuremoleküle und damit eine "Verstopfung" des kammerwinkels bewirken.

Die klinischen Beobachtungen, daß bei Frauen im Klimakterium eine erhöhte Glaukombereitschaft besteht, veranlaßten uns zur Perfusion mit Sexualhormonen.

Bei unseren Versuchen verwendeten wir das wasserlösliche Oestrogenpräparat "P r e s o m e n" (Firma Kali-Chemie AG.) und zwar 0,1, 0,25 und 0,5 %ige Lösungen. Es zeigte sich nun eine Abnahme der Durchflußgeschwindigkeit von 30 - 60 %. Dieser Wirkungseffekt, der der verwendeten Konzentration proportional war, spricht für eine quantitative Zunahme der Hyaluronsäuremoleküle, also für eine verstärkte Polymerisation dieser Mucopolysaccharides.

Nach den Ergebnissen unserer Versuche, Beobachtungen und Betrachtungen scheinen bei der Steuerung des intraocularen Druckes enge Verbindungen zwischen dem Endokrinium, als übergeordnetes ^{en} System, der Ascorbinsäure und dem Mucopolysaccharid Hyaluronsäure zu bestehen. Unseres Erachtens nach kann folgender Mechanismus die Kammerwasserdynamik steuern:

1. ACTH-Gaben bewirken ein Absinken der Ascorbinsäurekonzentration des Kammerwassers, was wiederum die depolymerisierende Wirkung des Kammerwassers herabsetzt. Durch diese mangelhafte Depolymerisierung der Hyaluronsäure kann es zu einer "Verstopfung" im Kammerwinkel kommen.
2. Über die Corticoide scheint ACTH ebenfalls auf die Polymerisation der Hyaluronsäuremoleküle einen Einfluß auszuüben. Denn die beobachteten Drucksteigerungen nach ACTH- und Corticoidgaben lassen auf eine verstärkte Polymerisierung dieses Mucopolysaccharides schließen.

Da das Diuretikum Acetazolamid (D i a m o x) hervorragend geeignet ist, den intraocularen Druck zu senken, führten wir Perfu-sionsversuche mit einer 1 %igen Lösung dieser Substanz durch. Wir konnten jedoch keine Änderung der Durchflußgeschwindigkeit

feststellen, d.h. der Abflußwiderstand wurde nicht verändert. Damit wird die heute allgemein anerkannte Ansicht bestätigt, daß eine Senkung des intraocularen Druckes durch Diamox nicht auf eine Beeinflussung des Abflußwiderstandes, sondern auf einer verminderten Kammerwassersekretion beruht. Weiterhin scheint eine lokale Applikation dieses Diuretikums keine Wirkung zu erzielen.

VIII. Schrifttum.

- Alfano, J.E. : Am. J. Ophth. 56, 245-247
(Aug. 1963).
- Appelmans, : Bull. Soc. belge Ophthalm. 111 :
Michiels, 338-346, (1956).
Francoisse
- Armaly, M.F. : A.M.A. Arch. Ophth. 70 : 482-491,
(Oct. 1963).
- Armaly, M.F. : Arch. Ophth. 71, 636, (1964).
- Armstrong, J.R., : Am. J. Ophth. Ser. 3, 50, 55-63
Daily, R., (1960).
Dobson, H.L.,
Girard, L.
- Arruga, H. u. A. : Bull. et Mém. Soc. franc. Ophth.
68 : 175-187 (1955).
- Ascher, K.W. : Am. J. Ophth. 25, 1174-1209 (1942).
- Bacchus, H., : Am. J. phys. 172, 276-280 (1953).
Heiffer, M.H.
- Bacchus, H., : Am. J. phys. 174, 243-246 (1953).
Heiffer, M.H.
- Balasz, : Arch. Bioch. 81, 464 (1959).
Laurent, A.E.T.C.,
Laurent, U.B.G.,
De Roche, M.H.,
Bunney, M.
- Banerje, S., : J. biol. chem. 230 : 261-270 (1958).
Biswas, J.K.,
Singh, H.D.

- Bangerter, A., : Ophthalmologica, Basel, 102, 321-350
Goldmann, H. (1941).
- Baranov, V.G., : Probl. Endokr. Girmonoter. 6 : 95-103
Podolskaija, I., (1960).
Rozooskajait'
- Bárány, E., : Acta physiol. scand. 25 : 1, 77-81
Becker, B., (1952).
Linnér, E.
- Bárány, E.H. : Acta soc. Upsal. 59, 260 (1953).
- Bárány, E.H., : Acta physiol. scand. 30, 240 (1954).
Scotchbrook, S.
- Bárány, E.H., : Acta physiol. scand. 34, 99-115,
Langham, M.E. (1955).
- Bárány, E.H., : Acta physiol. scand. 33, 257 (1955).
Woodin, A.M.
- Bárány, E.H. : Acta ophthalmologica Kbh. 34 (5),
397-403 (1956).
- Bárány, E.H., : Brit. J. ophth. 41, 25 (1957).
Berggren, L.,
Vrabec, F.
- Bárány, E.H. : Nordisk. Medicin (1959), Bd. 61,
S. 241.
- Barkan, O., : Am. J. Ophth. 16, 209-215 (1936).
Boyle, S.F.,
Maisler, S.
- Bartelsheimer, H. : Dtsch. Arch. Klin. Med. 182,
546-555 (1938).

- Bartelsheimer, H. : Med. Welt (1939), 4, 117-119.
- Basu, N.K. : Int. Z. Vitaminforsch. 24, 38-40
(1952).
- Becker, B., : A.M.A. Arch. Ophth. 50, 557 (1953).
Friedenwald, J.S.
- Becker, B. : Am. J. Ophth. 37, 13 (1954).
- Becker, B. : Am. J. Ophth. 39, 177 (1955).
- Becker, B. : Am. J. Ophth. 40, H 5, Part. II,
129-136 (1955).
- Becker, B., : Arch. Ophth. 54, 321-329 (1955).
Constant, M.A.
- Becker, B., : A.M.A. Arch. Ophth. 54, 187 (1955).
Middleton, W.H.
- Becker, B. : Am. J. Ophth. Ser. 3, 41, 522-529
(1956).
- Becker, B. : Am. J. Ophth. 44, Part. II. 402-408
(1957).
- Becker, B. : Am. J. Ophth. 46, 731-735 (1958).
- Becker, B. : A.M.A. Arch. Ophth. 60, 1112-1150
(1958).
- Becker, B. : Am. J. Ophth. 47, Part. II,
342-361 (1959).
- Becker, B., : J.A.M.A. 185, 884 (1963).
Mills, D.W.

- Becker, B., : Arch. Ophth., 70, 500-507 (Oct. 1963).
Mills, D.W.
- Becker, B., : Am. J. Ophth. Vol., 57, Nr. 4, 5,
Hahn, K.A. 543-551 (April 1964).
- Bélanger, L.F. : Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 88,
150 (1955).
- De Berardinis, E., : Rass. ital. ottalm., 22, 157-167
Bonavolontà, G. (1953).
- De Berardinis, E. : Rass. ital. ottalm., 22, 441-451
(Sept.-Okt. 1953).
- De Berardinis, E. : Am. Ophth., 82, 383-396 (1956).
- Berggren, L., : Am. J. Ophth., 44, 200-208 (1957).
Vrabec, F.
- Bernstein, H.N., : Arch. Ophth. (Chicago), 68,
Schwartz, D. 742-753 (1962).
- Bernstein, H.N., : Arch. Ophth., 70, 15-18 (1963).
Mills, D.W.,
Becker, B.
- Bertolini, A.M., : Acta Geront, 12, 38-43 (1962).
Contalamessa, L.,
Santambrogio, S.
- Beswick, J.A., : Brit. J. Ophth., 40, (9), 545-548
Mc Culloch, C. (1956).
- Blake, E., : Am. J. Ophth., 33, 1231-1235 (1950).
Fasanella, R.,
Wong, A.S.

- Blatt, N. : Inst. special. Med. Farm. Bucuresti, 13-14 (1958).
- Boeck, J., : Am. J. Ophth., 47, S. 214-220
Hueckel, H. (1959).
- Böhringer, H.R., : Ophthalmologica (Basel), 129,
Schelling, F. 275-280 (1955).
- Bonavolonta, A. : Ann. Ottalm., 79, 343-346 (1953).
- Bonnefon : Klin. Mbl. Augenheilk. 70, 553 f,
(1923).
- Boyd, T., : Trans. Canad. Ophth. Soc. 24,
Hassard, D., 119-134 (1961).
Patrick, A.,
McLeod, L.E.
- Boyd, R.A.S., : Canad. M.A.J. 86, 772-775 (1962).
McLeod, L.E.
Hassard, D.T.R.,
Patrick, A.
- Briggs : Arch. Ophth. (Chicago) 70, 312 (1963).
- Brini, A. : Bull. Soc. Ophth. France S 256-264
(1956).
- Brini, A. : Bull. Soc. Ophth. France S 751-756,
Nr. 8 (1956).
- Brosser, G. : Szemészet, 93, 75-79 (1956).
- Buñill-Pérez, A. : Med. clin., 22, 412-414 (1954).
- Bunting, H., : Arch. Path., 49, 510 (1950).
White, R.F.

- Cambiaggi, A. : Boll. Soc. ital. Biol. sper., 34,
1391-1395 (1958).
- Campbell, D.A., : Brit. J. Ophth., 40 , 283-294,
Tonks, E.L., (1956).
Jones, M.
- Campbell, D.A., : Brit. J. Ophth., 41, 746-758
Jones, M., (1957).
Renner, N.E.A.,
Tonks, E.L.
- Campbell, D.A., : Brit. J. Ophth., 42, 732-738
Renner, N.E.A., (1958).
Tonks, E.L.
- Campbell, D.A. : Brit. med. J., II., 467-474 (1961).
- Carenini, B.B. : Soc. Oftalm. ital., 15, 96-98
(1956).
- Carvalho, C.A., : Arch. Ophth., 59, 840-849 (1958).
Lawrence, C.,
Stone, H.H.
- Chandler, P.A. : Arch. Ophth., 57, 639-643 (1957).
- Cima, V., : Arch. int. Pharmacodyn, 122, 67-74
Aguggini (1959).
- Colombi, C. : Rass. ital. Ottalm., 23, 63-67 (1954).
- Covell, L.L. : Am. J. Ophth., 45, (1) 108-109
(Jan. 1958).
- Cristiansson, J. : Acta ophthalmologica, 35, 420 (1957).
Acta ophthalmologica, 35, 613 (1958).
I. Acta ophthalmologica, 36, 141 (1958).
II. Acta ophthalmologica, 36, 163 (1958).

- Cristiansson, J. : Acta ophth. (Kbh.), 39, 155-167 (1961).
- Cucco, G., : Ann. d'Occul., 184, 550 (1951).
Montanari, L.
- Cuvin, E., : Oftal., 3, 299-314 (1959).
Esanu, I.,
Ionescu, N.
- Czaplicki, J., : Klin. oczna., 29, 281-286 (1959).
Zacharczyk, A.
- Czog, G. : ref. Münch. med. Wschr., 99, 28, 1038
(1957).
- Davson, H., : Brit. J. Ophth., 34, 355-359 (1950).
Thomassen, T.C.
- Davson, H. : Brit. J. Physiol. Optico., N.S., 15,
19-29 (1958).
- Day, R. : Am. J. Ophth., 33, 224-226 (Febr. 1950).
- Dejean, C., : Montpellier méd., 41-42, 4, S. 380-383
Viallefont, H., (June 1952).
Champion, J.,
Vidal, J.
- Desvignes, P. : 4. Congr. panamer. Oftalm. 3,
1911-1942 (1952).
- Desvignes, P., : Presse méd., 67, 402 (1959).
Kopiloff
- Dorfmann, A. : Pharmacological. Rev., 7, 131 (1955).
- Dorsey, J.L., : Endocrinology, 71, 605-608 (1962).
Munck, A.

- Draeger, J. : Ber. Dtsch. Ophth. Ges., 64 (Hdlbg.1961),
411-419 (1962).
- Draeger, J. : Med. Welt, 9, 467 (1963).
- Draeger, J.,
Grüttner, R.,
Theilmann, W. : Med. Welt, 9, 467 (1963).
- Drance, S.M.,
Carr, F. : Brit. J. Ophth., 45, 695-698 (1961).
- Drance, S.M. : A.M.A. Arch. Ophth., 70, 302:311
(Sept. 1963).
- Duke-Elder, St.,
Perkins, E.S.,
Langham, M.E. : Arch. Soc. Oftal. hisp.-amer., 16,
259-274 (1956).
- Duke, J.R.,
Siegelman, S. : Arch. Ophth. (Chicago), 66, 399-404
(1961).
- Efe, S.A.,
Görpe, A. : Med. Welt, 302-303 (1961).
- Ericson, L.A. : Acta ophthalmologica (Kbh.), 36,
381-385 (1958).
- Ericson, L.A. : Acta ophthalmologica (Kbh.), Suppl. 50,
5-95 (1958).
- Ericson, L.A. : Nord. Med. 62, 1001-1002 (1959).
- Fasans, S.S. : Metabolism., 10, 951-965 (1961).
- Di Ferdinando, R.,
Sega, E. : Giorno, ital. Oftalm., 6, 120-124
(1953).
- Fialho, S.A. : Rev. bras. Oftalm., 22, 105-122
(Juni 1963).

- Flaschenträger, B., : Phys. Chemie, Der Stoffwechsel
Lehnartz, E. II. Teil, Bandteil a Springer (1956).
- Flocks, M. : Am. J. Ophth., 47, 519-536 (1959).
- Foss, R.H. : Am. J. Ophth., 39, 336-339 (1955).
- Franceschetti, A., : Bull. et Mém. Soc. Franc. Ophth.,
Falbriard, A., 68, 73-78 (1955).
Zender, R.,
Sanz, M.G.,
Glockner, B.
- Franceschetti, A., : Documenta ophthalmologica (Den Haag),
Marty, F., 11, 196-216 (1957).
Dubler, H.,
Falbriard, A.,
Sanz, M.C.
- Francois, J., : Bull. Soc. belge Ophth., 95, 502-523 und
Rabarey, M. Ann. d'Ocul., 183, 829-850 (1950).
- Francois, J. : Ann. d'Ocul., 187, 805-816 (1954).
- Francois, J., : Arch. Ophth., 59, 683-691 (1958).
Rabarey, M.,
Neetens, A.,
Evens, L.
- Francois, J. : Ophthalmologica (Basel), 142, Suppl. und 1
Kongr. europ. Ophth. Ges., S 517-523
(1961).
- Friedenwald, J.S. : Am. J. Ophth., 32, 9-27 (1949).
- Friedenwald, J.S. : Am. J. Ophth., 39, Nr. 4, Part. II.,
59-64 (1955).

- Friedenwald, J.S. : Am. J. Opth., 40, 139 (1955).
- Fuchs, J. : Med. Mschrift, 8, 153-157 (1954).
- Fukuda, T., : Nature (Lond.), 196, 998-999 (1962).
Koyama, T.
- Galin, M.A., : N.Y.St.J. Med., 62, 2831-2836
Davidson, R.A. (1962).
- Garner, L.L., : Am. J. Opth., 55, 323 (1963).
Carl, E.F.,
Ferwerda, J.R.
- Garron, L.K., : A.M.A. Arch. Opth., 61, 647-653
Hogan, M.J., (1959).
Mc Ewen, W.K.,
Feeney, M.L.
- Garron, L.K., : A.M.A. Arch. Opth., 62, 966-973
Feeney, M.L. (1959).
- Gartner, S. : Arch. Opth. (Chicago); 32, 464-476
(1944).
- Gaunt, : Handbuch der experimentellen
Chart, J.L. Pharmakologie, Springer XXIII.,
S. 514-569 (1962).
- Gibian, H. : Franz Deuticke, Wien (1959).
- Glasmacher, H. : Klin. Mbl. Augenheilk. 141, 284-285
(1962).
- Gloster, J. : Franz. Opth. Soc. U. Kingd., 75,
219-227 (1955).
- Görtz, H. : Klin. Mbl. Augenheilk., 133, 203-212
(1958).

- Goldmann, H. : Ophthalmologica, (Basel), 112, 344-349 (1946).
- Goldmann, H. : Doc. Ophth. S-Gravenhage, 5/6, 258-356 (1951).
- Goldmann, H. : Arch. Ophth. (Chicago), 68, 621-626 (1962).
- Grant, W.M. : A.M.A. Arch. Ophth., 44, 204 (1951).
- Grant, W.M.,
Trotter, R.R. : A.M.A. Arch. Ophth., 53, 191 (1955).
- Grant, W.M. : A.M.A. Arch. Ophth., 60, 523-533 (1958).
- Grant, W.M. : Arch. Ophth. 69, 178-801 (June 1963).
- Green, H.,
Sawyer, J.L.,
Leopold, I.H. : Am. J. Ophth., 39, 871-873 (1955).
- Green, H.,
Mann, M.J.,
Kroman, H.S. : Am. J. Ophth., 44, Part. II., 388-402 (1957).
- Green, H.,
Sawyer, J.L. : Am. J. Ophth., Bd. 47, Nr. 1, 530-546 (1959).
- Green, H.,
Sawyer, J.L. : Am. J. Ophth., Ser. 3, 48, Part. II. 71-87 (1959).
- Guha, G.S. : Indian Med. J., 45, 149-151 (1951).
- Hamburger, C. : Klin. Mbl. Augenheilk., 70, 649-654 (1923).
- Harada, J. : J. clin. Ophth., 17, 181-187 (1963).

- Harries, J.E., : Am. J. Ophth., 44, Part. II., 409-419
Carlson, A.E., (1957).
Gruber, L.,
Hoskinson, G.
- Harris, J.L. : Am. J. Ophth., Ser. 3 49, 351-353 (1960).
- Hintz, R. : Klin. Mbl. Augenheilk., 140, 1-11 (1962).
- Hodgson, T.H., : Trans. Canad. Ophth. Soc., 8, 86-91,
Hennighausen, A. (1956).
- Hoff, F. : Klin. Physiologie u. Pathologie, Thieme,
(Sttgt.) 5. Auflage, (1957).
- Holmberg, A. : A.M.A. Arch. Ophth., 62, 956-958 (1959).
- Ito, R. : Nagoya. med. J., 4, 123-139 (1958).
- Jasuna, J.M., : Am. J. Ophth., 37, 923-931 (June 1954).
Ojers, G.W.,
Frayer, W.C.,
Scheie, H.G.
- Jeandelize, P., : Bull. et Mém. Soc. Franc. Ophth., 65,
Sédan, J., 408-417 (1952).
Bardelli, P.
- Jeroshewsky, T.J. : Vestn. Oftalm., 70, Nr. 4, 7-23 (1957).
- Kalfa, S.F., : Oftalm. Z., 16, 259-268 (1961).
Rosowskaja, S.B.,
Shekhtman, R.B.
- Kashintseva, L.T. : Oftalm. Z., 17, 337-343 (1962).
- Keller, N. : Verhandl. deutsch. Ges. inn. Med.
Kongr. 58, pp. 421-423 (1952).

- Kent, P.W., : Biochem. J., 62, 471 (1956).
 Jowsey, J.,
 Steddon, L.M.,
 Oliver, R.,
 Vaughan, J.
- Kesavachar, L.K.R. : J. All-India Ophth. Soc., 8, 57-59
 (1960).
- Kieckebusch, : Z. Ernährungswiss., 4, 5-14 (1963).
 Griem,
 Lang, K.
- Kinsey, V. E. : Am. J. Ophth., 33, 257-268 (1950).
- Kinsey, V.E. : J. Gen. Physiol., 34, 389-402 (1951).
- Kinsey, V.E., : Am. J. Ophth., 40, Heft 5, 2,
 Camacho, E., 147-148 (1955) und
 Cavanaugh, G.A., Am. J. Ophth., 41, Ser. 3,
 Constant, M. 383-398 (1956).
- Kirk, J.E., : J. Geront., 8, 301-304 (1953).
 Chieffi, M.
- Kirk, J.E., : J. Geront., 8, 305-311 (1953).
 Chieffi, M.
- Kiverin, M.D. : Biochimija, 16, 222-228 (1951).
- Klemperer, P. : Am. J. Path., 26, 505 (1950).
- Kornzweig, A.L., : Am. J. Ophth., 46, 311-327 (1958).
 Feldstein, M.,
 Schneider, J.
- Kosaki, H., : Acta. Soc. Ophth. Jap., 62,
 Nakatani, H., 1445-1453 (1958).
 Azuma, I.

- Kovalev, D.S. : Vest. Oftalm., 69, H. 4, 12-13 (1956).
- Kozaki, H., : Acta. Soc. Ophth. Jap., 64, 2435-2440
Mitsuda, H., (1960).
Sakaguchi, K.
- Kozaki, H., : Acta. Soc. Ophth. Jap., 64, 2005-2010
Azuma, J., (1960).
Nakatani, H.,
Harada, J.
- Kraus, H. : Csl. oftalm., 17, 64-69 (1961).
- Kronfeld, P.C. : Trans. Am. Ophth. Soc., 50, 347-358
(1953).
- Kronfeld, P.C., : Am. J. Ophth., Ser. 3, 50, 1141-1147
Freeman, H.M. (1960).
- Kronfeld, P.C. : Arch. Ophth. (Chicago), 68, 442-445
(1962).
- Kulikova, V.S. : Fed. Proc., 22, Nr. 1, Part. II,
T 127-T 129 (1963).
- Kupfer, C., : Am. J. Ophth., 40, 673 (1955).
Lawrence, C.,
Linnér, E.
- Kusube, T. : Acta. Soc. Ophth. Jap., 62, 1464-1474
(1958).
- Landesberg, J. : Am. J. Ophth., 48, (1) Part. I,
(July 1959).
- Langham, M.E. : J. Physiol., 111, 388-393 (1950).
- Langham, M.E. : J. Physiol., 128, 78 (1955).

- Langham, M.E., : Trans. Ophth. Soc. J. U. Kingd.,
Lee, P.M. 75, 229-243 (1955).
- Langham, M.E., : Brit. J. Ophth., 41, 65-92 (1957).
Lee, P.M.
- Langham, M.E. : Physiol. Rev., 38, 215-242 (1958).
- Langham, M.E. : Brit. J. Ophth., 42, 577-588 (1958).
- Langham, M.E. : Trans. Ophth. Soc. J. U. Kingd.,
78, 71-82 (1958).
- Langley, : Am. J. Ophth., 45, 65 (1958).
Mc Culloch
- Larsen, H.W., : Acta Ophth. (Kbh.), 40, 580-589
Poulsen, J.E. (1962).
- Laval, J., : Am. J. Ophth., 39, 175-182 (1955).
Collier, R.
- Leber, Th. : v. Graefe-saemisch Hdb. ges. Augenheilk.
II. Auflage, II. Band, W. Engelmann Verlag,
Leipzig (1903).
- Lee, P.F. : Am. J. Ophth., 46, 328-331 (1958).
- Leopold, I.H., : Trans. Am. Acad. Ophth. and Otolaryngol.
Carmichel, P.L. 60, 210-214 (1956).
- Lepri, G., : Arch. ottal. 55, 329-340 (Mai-Juni 1951).
Montanari, L.
- Lepri, G. : Boll. ocul., 31, 65-78 (Febr. 1952).
- Lepri, G. : Rass. ital. ottal., 23, 346-350
Juli-Aug. 1954).

- Lepri, G., : Ophthalmologica (Basel), 127, 110-112
Montanari, L. (1954).
- Levene, R.Z. : Arch. Ophth., 59, 868-872 (1958).
- Leydhecker, W., : Klin. Mbl. Augenheilk., 126, 323 (1955).
Helferich, E.
- Leydhecker, W., : Klin. Mbl. Augenheilk., 133, (5),
Akiyama, K., 662-670 (1958).
Neumann, H.G.
- Leydhecker, W. : Glaukom, Ein Handbuch, Springer (1960).
- Libmann, E.S. : Vestn. Oftal. (Moskau), 74, Nr. 1,
14-21 (1961).
- Libmann, E.S. : Vestn. Oftal. (Moskau), 74, Nr. 4,
17-21 (1961).
- Lieb, W.A. : Klin. Mbl. Augenheilk., 127, (1),
74-94 (1955).
- Lieb, W.A. : Klin. Mbl. Augenheilk., 142,
982-1006 (Juli 1963).
- Lieb, W.A., : Klin. Mbl. Augenheilk., 144,
Stärk, N. 1-27 (1964).
- Lijo-Pavia, J. : Rev. otol. etc. y Cir. neur., sud. am.,
27, 14-16 (1952).
- Linnér, E. : Doc. ophth., 13, 210-224 (1959).
- Linnér, E., : Acta ophth. (Kbh.), 37, 209-214 (1959).
Wistrand, P.J.
- Linnér, E., : Acta ophth. (Kbh.), 40, 266-277 (1962)-
Tengroth, B.

- Linnér, E., : Exp. Eye Res., 2, 148-159 (1963).
Wistrand, P.J.
- Ludwig, A.W., : Endocrinology, 46, 291 (1959).
Boas, N.F.
- Macri, F.J. : A.M.A. Arch. Ophth., 63, 953-965 (1960).
- Macri, F.J. : Arch. Ophth. (Chicago), 64, 550-552
(1960).
- Macri, F.J., : Arch. Ophth. (Chicago), 66, 570-577
Brown, J.G. (1961).
- Magitot : Klin. Mbl. Augenheilk., 70, 551-553
(1923).
- Marinchev, V.N. : Vest. Oftal., 70, 23-28 (1957).
- Marshall, N.B., : Acta endocr. (Kbh.), 41, 227-233
Richardson, L.F., (1962).
Engel, F.
- Mayer, G., : Brit. J. Ophth., 40, 53-56 (1956).
Michaelson, I.C.,
Herz, N.
- Mc Lean, J.M. : Trans. Am. Ophth. Soc., 48, 259 (1950).
- Medgyaszay, A. : Szemészet, 99, 58-60 (1962).
- Melton, C., : Am. J. Ophth., 50, 302-308 (1960).
De Ville, W.
- Mestre, C., : Brit. J. Ophth., 47, 31-35 (1963).
Galin, M.A.,
Mc Lean, J.M.
- Meyer, A. : Int. Z. Vitaminforsch., 30, 255-258
(1960).

- Miron, M.S., : Oftalmologia (Bucuresti), 6,
Brucar, I., 243-248 (1962).
Visan, A.M.
- Moi, I. : Acta ophth., 36, 387-393 (1958).
- Montanari, L., : Giro. ital. oftal., 5, 59-61
Lepri, G. (Jan.-Febr. 1952).
- Montanari, L., : Rass. ital. ottal., 22, 305-307
Lepri, G. (1953).
- Montero-Marchena, J. : Hispalis Med., 20, 185-197 (April 1963).
- Murray, H.C., : J. biol. Chem., 163, 401-410 (1946).
Morgan, A.F.
- Nakamura, S. : Acta soc. ophth. jap., 65, 27-39 (1961).
- Nakamura, S. : Acta soc. ophth. jap., 65, 305-316 (1961).
- Nakamura, S. : Acta soc. ophth. jap., 65, 539-545 (1961).
- Nakano, N. : Acta soc. ophth. jap., 63, 580-586 (1959).
- Niederberger, W., : Münch. med. Wschr., 1386-1389 (1936).
Gander, J.
- Obal, A. : Ber. deutsch-ophth. Ges., (1950),
56, 136-146 (1951).
- Ohrt, V. : Ophthalmologica (Basel), 142 und
1. Kongr. europ. Ophth. Ges., 356-364 (1961)
- Orma, H. : Acta ophth. (Kbh.), 39, 429-432 (1961).
- Oshima, M., : Med. klin., 8, 262-264 (1938).
Terashima, T.,
Matsutani, Y.

- Pagliarani, N., : Riv. oto-neuro-oftal., 35, 140-148
Fiorini, G. (1960).
- Pailer, R., : Zschr. Biol., 110, (5-6), 340-346
Rossipal, E., (1958).
Rigler, R.
- Pasino, L., : Boll. Soc. ital. biol. sper., 35, (8),
Pisano, E., 439-441 (1959).
Sisini, A.
- Paterson, G.D., : Brit. J. Ophth., 47, 129-137 (1963).
Miller, J.H.St.
- Paycha, F.C. : Arch. Ophth. NS, 12, 516-523 (1952).
- Pedler, C. : Trans. Ophth. Soc. U. kingd., 76,
51-63 (1956).
- Perkins, E.S. : Brit. M. J., 1, 1273 (1955).
- Perkins, E.S. : Trans. Ophth. Soc. U. Kingd., 75,
207-217 (1955).
- Pfleger, R., : Wien. Arch. Inn. Med., 31, 219-230
Scholl, F. (1937).
- Planten, J.T.H., : Ophthalmologica (Basel), 127, 117-121
Hoppenbrouwers, R. (1954).
- Popov, M.Z. : Vesth. Oftal., 28, 32-36 (1949).
- Prijot, E. : Doc. ophth., 13, 193-209 (1959).
- Prytkova, N.A. : Vestn. Oftal. (Moskau), 76, 2, 11-15
(1963).

- Purcell, E.F., : Arch. Opth., 51, 1-6 (1954).
Lerner, L.H.,
Kinsey, V.E.
- Ricci, L. : Atti 40. Congr. Soc. Oftalm. ital., 14,
247-248 (1954).
- Ridge, J.W. : Brit. J. Opth., 39, 534-539 (1955).
- Rivers, M.J., : J. Nutr. (Phil.), 81, 163-168 (1963).
Huang, E.D.,
Dodds, M.L.
- Rizzini, V. : Giorn. ital. oftal., 8, 461-469 (1955).
- Robertson, W. van, : B. J. Biol. Ch., 221, 791 (1956).
Hinds, H.
- Robertson, W. van : Biochem. biophys. Acta (Amst.), 74,
137-139 (1963).
- Rocha, H. : 18. Concil ophthalm. belg. (1958),
Acta 2, 1463-1465 (1959).
- De Roethth, A. jr. : Arch. Opth., 52, 571-582 (1954).
- Rohen, J.W. : Ophthalmologica (Schweiz), Bd. 139,
1-10 (1960).
- Roller, D., : Zschr. klin. Med., 136, 1 (1939).
Mollenaar, H.
- Rosengren, B. : Acta opth. (Kbh.), 39, 600-602 (1961).
- Ruiz-Barranco, F., : Arch. Soc. oftal. hisp.-Amer., 18,
Monteromarchena, J. 849-867 (1958).
- Russer, H. : Med. Mschr., 14, 436-437 (July 1960).

- Sabatine, P.L., : Arch. Ophth., 65, 32-37 (1961).
Rosen, H.,
Geever, E.F.,
Levenson, St.M.
- Saito, H. : Acta. Soc. ophth. jap., 63,
2452-2472 (1959).
- Sakai, A. : Acta, Soc. ophth. jap., 64, 476-486
(1960).
- Sallmann, L. von, : Am. J. Ophth., 35, 1, 112-114
Blodi, F.C., (Jan. 1952).
Jones, J.S.
- Sallmann, L. von, : Am. J. Ophth., 38, 655-660 (1954).
Pillat, B.,
Powers, M.M.
- Sanchez-Salorio, M., : Arch. Soc. oftal. hisp.-Amer., 19,
Suárez, J. 925-947 (1959).
- Sano, Sh. : Acta. Soc. ophth. jap., 65, 775-792
(1961).
- Sayers, G., : Yale, J. Biol. Med. XVI, 361 (1944).
Sayers, M.H.,
Fry, E.G.,
White, A.,
Long, C.N.H.
- Sayers, G., : Endocrinol, 42, 379 (1948).
Woodbury, L.A.
- Schaffenburg, C., : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 74,
Masson, G.M.C., 358 (1950).
Corcoran, A.C.
- Schiff, M., : A.M.A. Arch. Otolaryngology, 73,
Burn, H.F. 43 (1961).

- Schirmer, R. : Ophthalmologica (Basel), 134,
181 (1957).
- Schubert, G.E., : Deutsch. Med. Wschr., 88, 1175-1188
Schulte, H.D. (1963).
- Schweer, G., : Arch. Ophth. Münch., 158, (1), 71-80
Grünkorn, M.L., (1956).
Michalik, M.
- Seidler-Dymitrowska : Klin. oczna., 23, 1-24 (1953).
- Selfa, E. : Rev. espan. Otot. etc. y Neuro cir.,
13, 301-306 (1954).
- Shevalev, A.E., : Oftal. Z., 17, 53-56 (1962).
Lipovetskaya, E.M.
- Shevalev, A.E. : Oftal. Z., 18, 39-46 (1963).
- De Simone, S. : Rass. ital. Ottalm., 24, 202-209
(1955).
- Smith, J.L., : Am. J. Ophth., 54, 411-418 (Sept. 1962).
Stempfel, R.S.,
Campell, H.S.,
Hudnell, A. jr.,
Richman, D.W.
- Stauder, K.H. : Med. Klin., 9, 358 (1957).
- Stern, J.J. : Am. J. Ophth., 36, 389-390 (1953).
- Sudhof, H. : Med. Welt, 24, 1324 (1963).
- Sugawara, A., : Lymphatologia (Kyoto), 1, 118-119
(1952).

- Swindle, P.E. : Arch. Ophth. (Chicago), 17, 420-443 (1937).
- Sylvén, B. : J. Bone Joint Surg., 30, 158 (1948).
- Takaoka, S. : Acta. soc. ophthal. jap., 60, 281-284 (1956).
- Talmann, E.L.,
Harries, J.E. : Am. J. Ophth., 47, (1), Part. I., 428-437 (1959).
- Tanner, K.N.,
Harries, J.E. : Am. J. Ophth., Ser. 3, 48, Part. II., 487-500 (1959).
- Tavolara, L.,
Camarda, V. : Boll. Oculist, 38, 325-349 (1959).
- Teng, C.C.,
Paton, R.T.,
Katzin, H.M. : Am. J. Ophth., 40, 619-631 (1955).
- Teulières, M.,
Beauvieux, J. : Arch. ophth. (Paris), 47, 497-530 (1930).
- Thiel, R. : Klin. Mbl. Augenheilk., 9-52 (1952).
- Thomfeldt, P.R.,
Reeh, M.J.,
Kodama, J. : Am. J. Ophth., Ser. 3, 50, 801-804 (1960).
- Tillet, C.W. : Am. J. Ophth., 35, 659-662 (1952).
- Tinnacci, F. : Arch. soc. biol., 36, 127 (1952).
- Toledo, R. de : Rev. bras. Oftalm., 12, 231-238 (1953).
- Trichtel, F.,
Papapanos, G. : Arch. Ophth., 161, 325-328 (1959).

- Tzaritzina : Vestn. Oftal. (Moskau), 75, Nr. 4,
34-40 (1962).
- Unger, L. : Med. Klin., 1629-1634 (1957).
- Unger, H.H., : Am. J. Ophth., Ser. 3, 50, 37-44
Rohen, J. (1960).
- Unger, H.H. : Klin. Mbl. Augenheilk., 142, 251-259
(Febr. 1963).
- Valerio, M., : G. ital. Oftal., 15, 143-150 (1962).
Corones, A.V.,
De Poli, E.A.
- Vannas, S., : Acta ophth. (Kbh.), 38, 635-639
Tarkannen, A. (1960).
- Vanni, V., : Boll. Oculist, 38, 114-131 (1959).
Bepri, L.
- Weekers, R. : Bull. Soc. belge Ophthalm., 108,
507-520 und Ann. d'Ocul., 188,
654-664 (1955).
- Weekers, R., : Am. J. Ophth., 43, 899-907 (1957).
Delmarcelle, Y.,
Prijet, E.,
Laverigne, G.
- Weinstein, P. : Documenta ophthalm. (Den Haag), 11,
217-220 (1957).
- West, C.D., : J. clin. Endocr., 21, 1197-1207
Brown, H., (1961).
Simons, E.L.
Carter, D.B.,
Kumagai,
Englert, jr.

- Wilton, A. : Acta Pathol. et Microbiologica Scand.,
8, 258-313 (1931).
- Wirth, A. : Boll. Ocul., 36, 81-86 (1957).
- Wirth, A. : Boll. Ocul., 36, 87-90 (1957).
- Wistrand, P.J. : Acta Soc. Med. upsalien., 66, 1-12
(1961).
- Yassa, S.N. : Bull. ophth. Soc. Egypt., 53, 73-76
(1960).
- Yoshizawa, T. : Acta. soc. ophthal. jap., 62, 212-218
(1958).
- Ytteborg, J. : Acta ophth. (Kbh.), 38, 290-302 (1960).
- Zewi, M., : Acta ophth. (Kbh.), 39, 483-487 (1961).
Marjanen, S.
- Zimmermann, L.E. : Am. J. Ophth., 44, (1), 1-4 (1957).
- Zivkov, E.S., : Nanc. Tr. Vissija Med. Inst. Sofija, 7,
Bankov, P. Nr. 4, 293-300 (1960).
- Zolog, N., : Oftalmologia (Bucuresti), 7, 159-163
Gyulai, M., (1963).
Istvan, P.

Herrn Professor Dr. R. T h i e l danke ich für die Möglichkeit, daß ich die Dissertation in den Laboratorien seiner Klinik ausführen durfte.

Besonderer Dank gebührt meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. W.A. L i e b für die Anregung zu dieser Arbeit und die herzliche und stets bereitwillig gewährte Unterstützung.

Herrn Dr. N. S t ä r k möchte ich an dieser Stelle ebenfalls danken für die freundliche Unterstützung bei der Durchführung des Themas.

Lebenslauf

Am 9. Juni 1939 wurde ich als Sohn des Flugzeugingenieurs Albert Russ und seiner Ehefrau Hildegard, geb. Wienert, in Bärenklau, Kreis Osthavelland geboren. Nach Kriegsende flüchtete meine Familie nach Offenbach am Main, dem Geburtsort meines Vaters. Hier wechselte ich nach Beendigung der vorgeschriebenen Volksschulzeit Ostern 1950 in das Leibniz-Gymnasium zu Offenbach am Main über, an dem ich Ostern 1960 meine Reifeprüfung ablegte.

Im Sommersemester 1960 begann ich mit dem Medizinstudium an der Johann Wolfgang Goethe-Universität zu Frankfurt a.M. Im Anschluß an die ärztliche Vorprüfung, die ich im Frühjahr 1963 an der Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz a/Rh. bestand, begann ich das klinische Studium in Frankfurt a.M.

Das medizinische Staatsexamen möchte ich im Frühjahr 1966 ablegen.

Re. Lino

Meine akademischen Lehrer an der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main, waren:

Prof. Dr. R. Altmann	Prof. Dr. Rossberg
Prof. Dr. Artelt	Prof. Dr. Rotter
Prof. Dr. Betke	Prof. Dr. Schobertn
Prof. Dr. Brehm	Prof. Dr. Schwenzer
Prof. Dr. Christ	Prof. Dr. Starck
Priv.-Doz. Dr. Contzen	Prof. Dr. Strnad
Prof. Dr. H. Cramer	Prof. Dr. Thiel
Prof. Dr. Frey	Prof. Dr. Ungeheuer
Prof. Dr. Frick	Prof. Dr. Weiße
Prof. Dr. Geißendorfer	Prof. Dr. Wezler
Prof. Dr. Gercnow	Prof. Dr. Zahn
Prof. Dr. Grüner	Prof. Dr. Zimmermann
Prof. Dr. Guntz	Prof. Dr. Zutt
Prof. Dr. R. Heintz	
Prof. Dr. E. Heinz	
Prof. Dr. Heller	
Prof. Dr. Herrmann	
Prof. Dr. Herzberg	
Prof. Dr. Hoff	
Prof. Dr. Holtz	
Prof. Dr. Käser	
Priv.-Doz. Dr. Kootz	
Prof. Dr. Lapp	
Prof. Dr. Lieb	
Prof. Dr. Mittermaier	
Prof. Dr. Ortmann	
Priv.-Doz. Dr. Palm	
Prof. Dr. Pirlet	
Prof. Dr. Rajewsky	
Prof. Dr. v. Heckow	

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die der Medizinischen Fakultät Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel: "Änderungen der Kammerwasserdynamik des Auges durch Hormone, Vitamine und Diuretica. Experimentelle Untersuchungen mit Hilfe der Perfusionstechnik." in der Universitätsaugenklinik Frankfurt am Main unter Leitung von Herrn Professor Dr. W.A. Lieb mit Unterstützung von Herrn Dr. N. Stärk ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Offenbach am Main, den 16. Dezember 1964

Detlev Riss

